

Les sels de bismuth

dans le

Traitement de la Syphilis

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 22 Juillet 1922

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE

Docteur de l'Université de Nancy

MENTION « MÉDECINE »

PAR

SMILYANITCH Louka

Né le 21 août 1892, à Tchayetina (Serbie)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. L. SPILLMANN, professeur...	Président.
		FRUHINSHOLZ, professeur...	
		M. PERRIN, agrégé.....	Juges.
		J. PARISOT, agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE NANCÉIENNE, 15, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1922

Les sels de bismuth dans le Traitement de la Syphilis

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 22 Juillet 1922

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE

Docteur de l'Université de Nancy

MENTION « MÉDECINE »

PAR

SMILYANITCH Louka

Né le 21 août 1892, à Tchayetina (Serbie)



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

{	MM. L. SPILLMANN, professeur...	<i>Président.</i>
	FRUHINSHOLZ, professeur...	{ <i>Juges.</i>
	M. PERRIN, agrégé.....	
	J. PARISOT, agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE NANCÉIENNE, 15, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1922

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. E. MEYER, O  I .

Assesseur : M. WEISS, O  I .

Doyen honoraire : M. F. GROSS, O  I .

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS,  I ; PRENANT,  I ; F. GROSS, O  I .

CHRÉTIEN, I ; HERRGOTT, O  I .

Professeurs : MM.

Clinique chirurgicale.....	T. WEISS, O  I  .
Chimie médicale et toxicologie.....	L. GARNIER  .
Hygiène.....	E. MACÉ,  I  .
Physiologie.....	E. MEYER, O  I  .
Clinique médicale.....	E. SIMON,  I  .
Histoire naturelle médicale.....	P. VUILLEMIN, I  .
Médecine légale.....	P. PARISOT, O  I  .
Clinique des maladies des enfants.....	P. HAUSHALTER,  I  .
Anatomie pathologique.....	L. HOCHÉ,  I  .
Clinique médicale.....	G. ETIENNE,  I  .
Clinique chirurgicale.....	A. VAUTRIN,  I  .
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	L. SPILLMANN,  I  .
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	R. FROELICH,  I  .
Physique médicale.....	M. LAMBERT, I  .
Clinique obstétricale et Accouchements.....	A. FRUHNHOLZ,  I  .
Histologie.....	R. COLLIN,  I  .
Anatomie descriptive.....	M. LUCIEN,  I  .
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	P. JACQUES,  I  .
Clinique des voies urinaires.....	P. ANDRÉ,  I  .
Médecine opératoire.....	G. MICHEL,  I  .

Chargés de cours complémentaires : MM.

Clinique chirurgicale élémentaire (1).....	G. MICHEL,  I  .
Clinique des maladies des vieillards.....	L. RICHON,  I  agrégé libre.
Pathologie interne.....	L. RICHON,  I  agrégé libre.
Accouchements (cours théorique).....	S. RÉMY, I  agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. PERRIN, I  agrégé.
Thérapeutique.....	M. PERRIN, I  agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	J. PARISOT, O  I  agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale.....	J. PARISOT, O  I  agrégé
Pathologie externe.....	A. BINET, I  agrégé
Clinique médicale élémentaire (1).....	L. CAUSSADE, A  agrégé.
Clinique ophtalmologique.....	P. JEANDELIZE, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	R. LALANNE.
Clinique d'électrothérapie.....	N.

Agrégés en exercice

MM. H. ROBERT, I  .	MM. J. PARISOT, O  I  .	MM. P. JEANDELIZE.
A. BINET, I  .	C. FAIRISE, A  .	L. CAUSSADE, A  .
M. PERRIN, I  .	P. MATHIEU, A  .	M. BARTHÉLEMY,  .
G. THIRY,  I  .	L. JOB,  A  .	A  .

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O  I ; G. GROSS,  I ; RICHON,  I ;
S. RÉMY, I ; BUSQUET, I .

M. H. COIFFARD, I  Secrétaire.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS,   I  Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
ET DE MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MES SŒURS ET A MON FRÈRE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR L. SPILLMANN

Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR FRUHINSHOLZ

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PERRIN

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. PARISOT

Officier de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS

Avant de quitter la Faculté, nous sommes heureux de profiter de l'occasion qui se présente à nous d'exprimer nos hommages et nos sincères remerciements à tous nos Maîtres des Hôpitaux et de la Faculté.

En premier lieu, notre gratitude va à notre Président de thèse, M. le professeur L. Spillmann, qui a bien voulu inspirer notre travail et qui nous a guidé de ses conseils. Nous nous rappellerons toujours son enseignement si intéressant et si clair. Nous avons été vivement touché de sa bienveillance à notre égard, et nous lui adressons, avec nos vifs remerciements, l'expression de notre respectueux attachement.

Que M. le professeur Fruhinsholz soit assuré de notre profonde reconnaissance pour les leçons cliniques à la fois pratiques et élevées qu'il prodigue à ses stagiaires avec tant de dévouement.

Nous tenons à remercier M. le docteur M. Perrin, professeur agrégé, pour l'intérêt qu'il a toujours bien voulu nous témoigner, ainsi que pour le profit que nous avons tiré de son enseignement si précieux pour le futur praticien.

Nous sommes reconnaissant à M. le docteur J. Parisot, professeur agrégé, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre thèse.

Nous conserverons un souvenir respectueux et durable de nos Maîtres MM. les professeurs Etienne, Vautrin, Haushalter et Frœlich, et de MM. les professeurs agrégés Richon, Caussade et Barthelemy. Nous ne saurions assez dire ce que nous devons à ces Maîtres. Qu'ils soient assurés de notre affectueuse reconnaissance. Leurs leçons seront pour nous le meilleur des guides dans notre vie médicale.

INTRODUCTION

Au mois de mai 1921, M. le professeur Roux présenta à l'Académie des Sciences de Paris une communication de MM. R. Sazerac et C. Levaditi, relative à l'action des sels de bismuth sur la syphilis expérimentale du lapin. Ces auteurs concluaient à une action réelle et efficace de ces sels vis-à-vis des lésions spécifiques de l'animal en expérience. Ils rapportaient en même temps des résultats encourageants obtenus en traitant la syphilis humaine avec le même médicament.

Avant ces travaux, les sels de bismuth étaient surtout employés dans le traitement et le diagnostic des affections du tube digestif, ainsi que dans certaines affections de la peau; c'est pourquoi les résultats obtenus par MM. Sazerac et Levaditi ont eu un retentissement considérable dans les milieux médicaux. Aussi, nous avons été heureux, sur le conseil de notre Maître M. le professeur Spillmann, d'apporter notre modeste contribution à l'étude de cette nouvelle médication.

A la Clinique des maladies syphilitiques et cutanées de l'Hôpital Maringer, nous avons traité par les sels de bismuth un certain nombre de syphilitiques présentant des manifestations cliniques diverses; pour chacun d'eux, nous

avons observé les modifications cliniques et sérologiques survenues au cours du traitement. Malheureusement, le nombre de nos observations s'est trouvé réduit, certaines malades n'ayant pu être suivies d'une façon régulière.

Nos conclusions ne pourront porter que sur les résultats assez proches obtenus avec les sels de bismuth. Cette médication est trop récente, pour qu'on puisse juger de résultats éloignés. Des observations nombreuses et longtemps prolongées permettront seules de présenter des conclusions sur la valeur du traitement de fond de la syphilis par la médication bismuthée et sur la possibilité d'une guérison véritable de cette maladie.

Pour faciliter la lecture de notre thèse, nous l'avons divisée en trois parties.

La première partie comprend : Action du bismuth sur certains éléments microbiens ; ses résultats dans la syphilis expérimentale et dans sa prophylaxie. Dans les trois chapitres qui suivent, nous exposons la localisation du bismuth dans l'organisme, ses voies d'élimination, ainsi que la manière de le rechercher dans l'urine.

La deuxième partie constitue une *étude pharmacologique* du bismuth, où nous passons en revue les différentes préparations utilisées, leur posologie et leur voie d'introduction.

La troisième partie est consacrée à *l'action thérapeutique* des sels de bismuth dans la syphilis humaine, à leurs effets sérologiques et à leur pouvoir prophylactique. Enfin nous

mettons en parallèle les avantages et les inconvénients de cette médication nouvelle.

Nous présenterons, en terminant, les observations recueillies par nous à l'Hôpital Maringer, dans le service de notre Maître M. le professeur Spillmann, et nous les ferons suivre de nos conclusions.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Action du bismuth sur certains éléments microbiens

L'action bactéricide du bismuth a été étudiée pour la première fois par B. Sauton. En 1914, cet auteur a publié le résultat de ses expériences ayant pour objet l'action antiseptique du bismuth sur le bacille tuberculeux. Ces expériences ont montré que le bismuth, même en très faible proportion, peut retarder ou empêcher la culture de bacille de Koch. A dose extrêmement faible (1 p. 150.000) le bismuth ne permet pas une culture de ce bacille. Il est intéressant de rappeler qu'à cette dose le pouvoir antiseptique du bichlorure de mercure sur le même bacille est nul. Non seulement la culture de bacille de Koch ne s'établit pas en présence de 1 p. 150.000 de bismuth, mais Sauton constata que cette dose suffit à arrêter complètement toute végétation, quand on l'ajoute après huit à dix jours, dans un milieu nutritif.

Action du bismuth sur le spirochaeta gallinarum (spirillose des poules).

Continuant ses recherches sur l'action antiseptique des

sels de bismuth, Sauton étudia, avec Robert, l'action de ces sels sur le *spirochaeta gallinarum* (spirillose des poules).

De ces expériences il résulte: qu'*in vitro*, le *spirochaeta gallinarum* ne perd pas sa mobilité après trois jours dans un mélange à parties égales de sang provenant d'une poule fortement infectée de spirilles avec une solution du tartro-bismuthate de sodium. Donc, *in vitro* l'action de ce sel bismuthique est presque nulle.

Il est curieux de constater qu'il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit d'une action *in vivo* de ce sel sur le même élément microbien. Dans ce cas, l'action est plus efficace. Elle fut étudiée par Robert et Sauton au point de vue préventif et curatif.

Action préventive: Une injection intra-musculaire de 50 à 70 milligrammes de bismuth par kilogramme de poids avait une action préventive efficace; mais cette dose était mal supportée par les animaux.

Dans le cas où le tartro-bismuthate de sodium a été injecté quelques heures après l'infection, on a toujours constaté une action empêchante sur le développement ultérieur des spirilles. Ainsi, on ne trouve jamais de spirilles dans le sang d'une poule à laquelle on a injecté, six heures après l'infection, une dose de 20 milligrammes de bismuth par kilogramme de poids. Une dose moindre de bismuth ne prévient pas la maladie d'une façon régulière, mais détermine toujours une évolution bénigne de la maladie, qui cède à une deuxième injection.

Action curative: L'action curative du tartro-bismuthate de sodium dans la spirillose des poules est nettement très efficace. Même en intervenant tardivement, on peut empêcher l'évolution habituelle de la maladie.

Donc, le tartro-bismuthate de sodium exerce une action bactéricide remarquable sur le *spirochaeta gallinarum* dans l'organisme animal.

Il possède une action curative et jusqu'à un certain point préventive vis-à-vis de la spirillose des poules.

Action du bismuth sur les affections à trypanosomes.

Les premiers essais du traitement préventif et curatif des affections à trypanosomes par les sels de bismuth ont été faits par Robert et Sauton. Dans leur mémoire, publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (1916, t. XXX, p. 265), ces auteurs annoncent des résultats positifs dans la trypanosomiase du cobaye, mais sans donner de détails à ce sujet.

La question a été reprise par Sazerac et Levaditi, qui étudièrent l'action du bismuth sur le trypanosome de nagana. Les expériences ont été faites sur le cobaye. Comme sel bismuthique, les auteurs ont employé le tartro-bismuthate.

Chez le cobaye, le nagana se déclare six à sept jours après l'inoculation, et dans la presque totalité des cas la mort survient dans un délai de quinze à trente jours environ.

Chez les animaux traités par Sazerac et Levaditi, l'administration d'une dose de 60 milligrammes de sel bismuthique par kilogramme de poids a provoqué, dans les quarante-huit heures, la disparition des trypanosomes de la circulation périphérique. Avec la dose de 100 milligrammes par kilogramme de poids, les trypanosomes disparaissent dans les vingt-quatre à quarante-huit heures.

Cette disparition s'observe même dans le cas où les trypanosomes sont en très grand nombre, et elle est plus ou moins rapide suivant l'intensité de la maladie.

Sazerac et Levaditi font remarquer que, dans la suite, les animaux ainsi traités présentent des rechutes, mais que, malgré cela, il semble que l'on puisse prolonger assez notablement la vie des animaux, en pratiquant une série d'injections assez rapprochée de tartro-bismuthate, de façon à empêcher la réapparition des trypanosomes.

Ces auteurs ont obtenu une survie de durée notable chez des animaux traités par rapport aux témoins, mais ils n'ont jamais observé de guérison définitive. En moyenne, la durée de la vie chez des animaux traités par le tartro-bismuthate a été de quatre-vingts jours. Les témoins n'ont vécu que vingt-cinq jours environ.

Donc, le bismuth possède une action certaine sur le trypanosome de nagana. Sans pouvoir amener une guérison définitive, le traitement par le bismuth donne une survie notable dans la trypanosomiase du cobaye.

CHAPITRE II

Action du bismuth dans la syphilis expérimentale

Les recherches concernant l'action du bismuth dans la syphilis expérimentale sont de date très récente.

Dans leur mémoire, publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, en 1916, Robert et Sauton disent qu'ils espèrent pouvoir un jour publier les résultats de leurs expériences relatives à l'action du bismuth sur la fièvre récurrente et la syphilis. Malheureusement, ces résultats n'ont jamais été publiés, B. Sauton ayant été tué à la guerre.

Tout récemment, Sazerac et Levaditi étudièrent d'une façon très complète l'action du bismuth sur la syphilis expérimentale. Ces expériences ont été faites sur le lapin. La préparation bismuthique employée était le tartro-bismuthate de sodium et de potassium en solution aqueuse, alcaline, stérilisable par la chaleur (à 120° pendant vingt minutes) sans décomposition (1).

Ces auteurs ont constaté qu'en injection sous-cutanée ou intra-musculaire, le lapin supporte bien 50 à 60 milligrammes de tartro-bismuthate par kilogramme de poids. Avec ces doses, on n'observe pas d'amaigrissement. Par contre, la dose de 100 milligrammes par kilogramme déter-

(1) Ce corps a été préparé par la méthode de Cowley.

mine un amaigrissement plus ou moins notable, mais ne tue pas l'animal. Si l'on augmente la dose à 200 milligrammes par kilogramme, le lapin succombe en deux à quatre jours.

En injection intra-veineuse, le tartro-bismuthate de sodium et de potassium est beaucoup plus toxique. Ainsi, d'après Sazérac et Levaditi, la dose de 5 milligrammes par kilogramme de poids provoque l'amaigrissement progressif chez le lapin et la mort dans un délai de sept à huit jours. Avec une dose de 10 milligrammes par kilogramme, on détermine la mort de l'animal en trois jours. La dose de 20 milligrammes par kilogramme de poids tue l'animal en deux jours.

Il y a donc une différence considérable entre la toxicité du bismuth introduit par la voie intra-musculaire et sous-cutanée, d'une part, et la voie intra-veineuse, d'autre part.

Les races de spirochètes, contre lesquelles Sazérac et Levaditi ont essayé l'action du tartro-bismuthate de sodium et de potassium, étaient :

a) *Un virus dermatrope* (1) provenant d'un cas de syphilis primaire humaine, qui a subi de nombreux passages sur le lapin.

b) *Un virus neurotrope* provenant d'un paralytique général. Ce virus a été entretenu depuis près de deux ans sur le lapin.

c) Un virus de la spirochètose spontanée du lapin (*Spirochaeta cuniculi*).

(1) On sait que ces auteurs sont partisans de la dualité du virus syphilitique.

Les animaux ont été traités au moment où les lésions étaient en pleine évolution. Les injections ont été faites sous la peau et dans le muscle.

En raison de leur caractère démonstratif, nous reproduirons ces observations.

a) *Virus dermatrope*. — Lapin porteur de nodules scrotaux très riches en tréponèmes. reçoit 0 gr. 10 par kilogramme de poids du sel en solution aqueuse injectée dans le muscle. Disparition des spirochètes dès le lendemain. La lésion s'améliore dès le second jour et guérit le quatrième jour. Variations de poids : le 24 mai 1921, 2.951 gr. ; le 25, 2.830 gr. ; le 26, 2.720 gr. ; le 27, 2.740 gr. ; le 2 juin, 2.845 gr.

b) *Virus neurotrope*. — Lapin. — Lésions préputiale et scrotale très riches en tréponèmes. Même dose du médicament injectée sous la peau. Disparition des spirochètes et guérison complète le deuxième jour. Absence de récurrence après quatre mois. Variations de poids : le 29 janvier 1921, 3.000 gr. ; le 9 février, 2.970 gr.

Le même résultat a été observé avec le lapin ayant reçu 0 gr. 05 du sel bismuthique par kilogramme de poids sous la peau.

c) *Virus cuniculi*. — Lapin. — Lésions préputiales très riches en spirochètes. Injection intra-musculaire de 0 gr. 10 du tartro-bismuthate par kilogramme de poids. Disparition des spirochètes le troisième jour. Guérison complète sans récurrence. Variations de poids : le 10 mai 1921, 3.050 gr. ; le 21, 3.080 gr.

Le tartro-bismuthate de sodium et de potassium en

suspension huileuse donna des résultats analogues aux précédents.

Un lapin présentant des lésions préputiales riches en tréponèmes (virus neurotrope) reçut une injection intramusculaire de la suspension huileuse à 10 p. 100, à raison de 0 gr. 10 de tartro-bismuthate par kilogramme de poids. Le lendemain du jour de l'injection, on constata que les tréponèmes étaient rares au niveau des lésions. Le surlendemain, ils avaient complètement disparu. Le troisième jour, on observa une cicatrisation complète des lésions.

Toxicité : Chez le lapin, la toxicité du tartro-bismuthate de sodium et de potassium en suspension huileuse est plus faible que la toxicité de la solution aqueuse, la dose de 0 gr. 20 par kilogramme de poids tue le lapin en deux jours, tandis qu'une dose deux fois plus grande est bien supportée, si elle est administrée en suspension huileuse (Sazerac et Levaditi).

Le traitement par injections des sels bismuthiques n'est pas la seule voie d'administration qui ait donné de résultats positifs dans la syphilis expérimentale du lapin. En effet, on a obtenu des résultats positifs en faisant des applications locales de tartro-bismuthate de sodium et de potassium, ainsi qu'en administrant ce sel par la voie buccale et par la voie rectale.

Essais de traitement par application locale de tartro-bismuthate de sodium et de potassium.

Le traitement par application locale a été fait par Sazerac et Levaditi en dehors de tout autre mode d'admi-

nistration des sels bismuthiques. Le tartro-bismuthate fut employé :

a) Sous forme de pommade ayant la composition suivante :

Tartro-bismuthate de Na et de K.	} ââ 30 gr.
Vaseline.....	
Lanoline.....	

b) Sous forme de poudre de tartro-bismuthate de sodium et de potassium.

L'application de la pommade pendant deux jours successifs sur les lésions préputiales riches en tréponèmes, chez le lapin, a déterminé une diminution du nombre des tréponèmes le deuxième jour et leur disparition le troisième jour. La lésion paraissait guérie, mais le quarantedeuxième jour on observa une récurrence avec l'apparition de nombreux tréponèmes. Une nouvelle application de pommade produisit le même effet temporaire.

En ce qui concerne l'action curative de la poudre de tartro-bismuthate, elle est analogue à celle de la pommade, tout en étant moins énergique.

Donc, l'application locale de la pommade ou de la poudre du tartro-bismuthate de sodium et de potassium produit une guérison apparente des lésions suivie de récurrences.

Traitement de la syphilis expérimentale du lapin par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium en ingestion.

Pour étudier l'action des sels bismuthiques administrés

par la voie buccale, Sazerac et Levaditi employèrent une mixture renfermant 20 p. 100 de tartro-bismuthaté.

Les expériences faites avec cette préparation sur le lapin ont montré que le bismuth, administré en ingestion, ne produit qu'une action très faible sur l'évolution de la syphilis.

Essais de traitement par la voie rectale.

Des recherches faites par Sazerac et Levaditi, il résulte que le bismuth administré par la voie rectale détermine une disparition passagère des spirochètes et une guérison temporaire des lésions syphilitiques.

En résumé : Les dérivés bismuthiques, surtout lorsqu'ils sont employés en injections, ont une action rapide et énergique sur la syphilis expérimentale du lapin. Ces dérivés déterminent une disparition rapide des tréponèmes des lésions ouvertes. La cicatrisation de ces lésions est obtenue en quelques jours.

CHAPITRE III

Action prophylactique expérimentale du bismuth

Les dérivés bismuthiques possèdent une action préventive vis-à-vis de la syphilis. Ce fait présente une importance considérable au point de vue de la prophylaxie de cette maladie.

L'action prophylactique des dérivés bismuthiques a été étudiée par Sazerac, Levaditi et Issaïcu. Les expériences ont été faites sur le lapin. Comme préparation bismuthique, les auteurs ont employé le tartro-bismuthate de sodium et de potassium et le lactate de bismuth. Ces produits ont été administrés à des lapins auxquels on avait inoculé le tréponème par scarifications. On a voulu se rapprocher le plus possible des conditions qui président à la transmission de la syphilis chez l'homme, en faisant agir l'agent prophylactique sur les lapins soumis à la contamination par contact sexuel, sans aucune lésion préalable.

Des lapins mâles étaient infectés par scarifications préputiales abondantes et, comme le disent les auteurs, cette infection massive était de beaucoup plus supérieure à celle qui assure la contamination chez l'homme.

On étudia alors l'action prophylactique du bismuth en faisant agir ce métal :

- I. En application locale;
- II. Par la voie digestive;
- III. En injections préventives.

I. — Action prophylactique du bismuth appliqué localement.

Pour étudier le pouvoir prophylactique du bismuth appliqué localement, Sazerac, Levaditi et Issaïeu ont employé comme préparation :

a) Une pommade dont la formule est la suivante :

Tartro-bismuthate de Na et de K ..	} à 30 gr.
Vaseline	
Lanoline	

b) Une poudre du même sel.

a) *Action de la pommade.* — On a fait six expériences dans lesquelles la pommade a été appliquée par frottement sur la région infectée : une heure, quatre heures et vingt-quatre heures après la scarification. Quatre fois la pommade a empêché définitivement l'apparition des lésions spirochéliennes (quatre-vingt-quatorze jours d'observation), tandis que les témoins se sont infectés le vingtième et le vingt-deuxième jour. Une expérience fut négative et, dans une autre, les accidents ont apparu avec onze jours de retard.

Les lapins qui ont été préservés avec la pommade se sont montrés sensibles lors d'une inoculation ultérieure faite le quatre-vingt-dix-neuvième jour.

Cela montre que la pommade au tartro-bismuthate de sodium et de potassium agit préventivement.

Expérience avec la méthode des accouplements
(Sazerac, Levaditi et Issaïeu).

Cinq couples de lapins ont été constitués. Il y avait

deux mâles et trois femelles infectées d'une part, et trois mâles et deux femelles normales d'autre part. Les animaux sont restés en contact durant cinq jours. Pendant les quatre premiers jours, on a appliqué par frottement la pommade bismuthique au niveau des organes génitaux des procréateurs normaux. Le résultat de cette intéressante expérience a été le suivant :

Trois de ces couples ont été féconds, ce qui prouve qu'il y eut accouplement au moins dans trois de ces expériences. Or, chez aucun de cinq procréateurs normaux (trois mâles et deux femelles) on n'a constaté de lésions tréponémiques pendant les quatre-vingt-deux jours d'observation.

Cette expérience montre d'une façon très démonstrative l'action prophylactique de la pommade bismuthique.

b) *Action de la poudre.* — Appliquée localement, la poudre de tartro-bismuthate agit moins bien que la pommade bismuthique. En effet, l'application de la poudre trois heures après l'inoculation n'a empêché l'infection que dans un cas sur trois. Cela est dû à ce que la poudre est moins adhérente et moins pénétrante. (Sazerac, Levaditi et Issaïeu.)

II. — Action prophylactique du bismuth administré par la voie digestive.

Sazerac, Levaditi et Issaïeu étudièrent cette action en administrant le bismuth :

- a) Par la voie buccale;
- b) Par la voie rectale.

a) *Voie buccale.*

Les essais de prophylaxie par la voie buccale n'ont pas donné de résultats satisfaisants. *On n'a observé que des retards dans l'éclosion des lésions et jamais d'empêchement définitif de la maladie.*

b) *Voie rectale.*

Cette voie a donné de meilleurs résultats que la voie buccale, en ce qui concerne la prophylaxie de la syphilis par les sels de bismuth. En effet, *on n'a pas observé, chez le lapin traité de cette façon, l'apparition des tréponèmes soixante-seize jours après l'inoculation.*

III. — **Action prophylactique du bismuth
administré en injection.**

Sazerac, Levaditi et Issaïeu firent des expériences sur le lapin. Trois heures après l'infection préputiale, celui-ci reçut dans le muscle 0 gr. 05 de tartro-bismuthate de sodium et de potassium par kilogramme de poids. Cette injection a empêché définitivement l'apparition des lésions tréponémiques (absence de spirochètes le soixante-troisième jour) chez les animaux traités. Par contre, les témoins ont présenté des lésions déjà le seizième jour.

En se basant sur leurs expériences, ces auteurs formulent les conclusions suivantes :

1° Dans la prophylaxie de la syphilis, la pommade bismuthique agit préventivement chez des animaux exposés à une infection certaine par la voie de l'accouplement;

2° La pommade bismuthique agit préventivement, même lorsqu'elle est appliquée d'une heure à quatre heures après une infection massive;

3° La poudre de tartro-bismuthate de sodium et de potassium, étant moins adhérente et moins pénétrante, agit moins bien que la pommade dans la prophylaxie de la syphilis;

4° Le tartro-bismuthate, administré en injection intramusculaire, a une action préventive contre la syphilis.

CHAPITRE IV

Localisation du bismuth dans l'organisme

Chez les animaux soumis aux injections de bismuth, on a constaté la présence de ce métal dans presque tous les tissus.

Orfila a décelé la présence de bismuth dans le foie. Ses recherches ont été confirmées par Bergeret et Mayençon. Chez des animaux intoxiqués par le bismuth, ces deux auteurs ont trouvé de ce métal dans les reins, la rate, le cerveau. On en trouve dans le sang en quantité appréciable (Demelin).

D'autre part, on a signalé la présence du bismuth dans le lait (Lewald). On en a trouvé dans les lymphatiques également (Meyer).

Chez le chien intoxiqué, Dalché et Villejean firent le dosage du bismuth accumulé dans les différents organes et trouvèrent que, parmi ces organes, c'est le foie qui fixe le moins de bismuth (2 milligrammes d'oxyde de bismuth pour 15 grammes d'organe). C'est la rate qui en fixe le plus (9 milligr. $1/2$ par 15 grammes d'organe). Pour le même poids, le rein en renferme 6 milligr. $1/3$. Ces auteurs démontrèrent pour la première fois que le bismuth se trouve dans les glandes salivaires en quantité notable (6 milligrammes pour 15 grammes de poids).

CHAPITRE V

Voies d'élimination du bismuth

Le bismuth, introduit dans l'organisme, s'élimine par la salive, la bile, les fèces, la peau, l'urine.

C'est surtout l'élimination par l'urine qui est importante.

Cette élimination commence à se produire peu de temps après l'injection. Bénech a pu déceler la présence de bismuth dans l'urine d'un malade émise deux heures après une injection intra-veineuse du tartro-bismuthate sodique. Pour cet auteur, le maximum d'élimination paraît être à la quatrième heure chez les malades ayant reçu du bismuth en injection intra-veineuse.

Lorsque le bismuth est administré en injection intramusculaire, l'élimination par l'urine commence environ vingt à vingt-quatre heures après une injection de 0 gr. 30 de ce sel.

Il est intéressant de remarquer que, chez les malades soumis au traitement bismuthé, l'élimination de ce métal par l'urine peut être constatée assez longtemps après l'arrêt du traitement. Déjà Balzer a remarqué cette lenteur d'élimination du bismuth. Cet auteur trouva du bismuth dans l'urine d'un chien dix-sept jours après la dernière injection de citrate de bismuth. D'après Fournier et Guenot, cette élimination se prolonge jusqu'à vingt et trente jours après la dernière injection, chez les malades qui ont reçu deux grammes à 2 gr. 50 de produit actif.

Bénech a trouvé des traces de bismuth dans l'urine des malades six jours après la dernière injection. Pendant huit jours, ces malades avaient reçu une injection intra-veineuse par jour à dose journalière de 0 gr. 10 de tartrobismuthate sodique.

Nous avons trouvé des traces de bismuth dans l'urine sept jours après la dernière injection. Ce malade avait reçu une dose totale de 2 grammes de sel bismuthique en dix injections. Ces dernières ont été faites tous les deux ou trois jours, à raison de 0 gr. 20 de produit actif par injection.

Ces faits montrent une action prolongée du médicament.

L'élimination du bismuth par les reins se traduit par une très légère coloration noirâtre de l'urine. Quelques heures après l'émission, cette coloration noirâtre se transforme en un dépôt de même couleur au fond du bocal. Seulement, il faut remarquer que la coloration de l'urine au moment de l'émission est normale. Elle ne devient légèrement noirâtre que quelque temps après.

Déjà Dalché et Villejean, en 1887, ont signalé la coloration noirâtre que prend l'urine des animaux auxquels on fait des injections de bismuth.

Fournier et Guenot attribuent cette modification à la fermentation des urines. En effet, si l'on stérilise l'urine immédiatement après l'émission, pendant qu'elle a encore sa couleur normale, on peut la conserver indéfiniment claire et sans dépôt noir, qu'elle soit placée à l'abri de l'air ou non. Par contre, l'urine non stérilisée aussitôt après l'émission subit les modifications que nous avons signalées plus haut, c'est-à-dire elle devient légèrement noirâtre et ensuite abandonne un faible dépôt de la même couleur.

L'analyse chimique de ce dépôt, faite par Aubry, a

montré qu'il s'agit de sulfure de bismuth. En effet, ce dépôt, séparé par la centrifugation, se dissout dans l'acide azotique. Sous l'action de H^2S , cette solution donne un précipité noir, ce qui indique la présence du bismuth métallique ou sous forme de sulfure. Si l'on traite le dépôt par l'acide sulfurique, on voit se dégager un gaz. Ce gaz noircit le papier à l'acétate de plomb. Donc, le bismuth se précipite dans l'urine sous forme de sulfure (Aubry).

Demelin émet l'hypothèse que le bismuth s'éliminerait sous forme d'une combinaison (indoxysulfate de bismuth, en partie, car ces urines renferment souvent des quantités notables d'indol) qui abandonnerait le métal à l'état de sulfure sous l'influence des agents microbiens.

L'élimination du bismuth par la salive a été constatée par Dalinsky. Tout récemment, Aubry a confirmé ce fait en décelant des traces de bismuth dans la salive.

L'élimination se fait aussi par le tube digestif. — Il semble que c'est sous forme de sulfure que le bismuth se trouve dans les fèces. Cette élimination a été constatée par Steinfeld et Meyer, Demelin, etc.).

La plupart des auteurs ont signalé une coloration noire du gros intestin chez des animaux ayant succombé à l'intoxication par le bismuth. Il semblerait donc que c'est surtout au niveau du gros intestin que se fait l'excrétion de ce métal.

La bile aussi renferme du bismuth. — En 1889, Balzer en a signalé la présence chez des animaux soumis aux injections de citrate de bismuth soluble. Demelin, également, a trouvé du bismuth dans la bile.

L'élimination du bismuth se fait aussi par la peau. — On le

trouve dans la sueur. Pour déceler la présence du bismuth dans la sueur, Demelin injecta au préalable 0 gr. 10 de nitrate de pilocarpine pour obtenir chez le malade une excrétion sudorale abondante. La sueur était recueillie sur de la ouate placée dans le creux axillaire. Dans ce liquide sudoral, on put mettre en évidence la présence du bismuth.

Le même auteur a trouvé du bismuth dans *le liquide céphalo-rachidien* chez un malade atteint de méningite syphilitique. Ce malade avait reçu auparavant trois injections de 0 gr. 20 de tartro-bismuthate de sodium et de potassium.

Le sang des malades soumis au traitement par le bismuth renferme également de ce métal. On en trouve dans le sang circulant (Demelin), de même que dans le sang des animaux morts à la suite d'intoxication par le bismuth (Bergeret et Mayençon).

CHAPITRE VI

Recherche du bismuth dans l'urine

Le réactif classique pour déceler la présence du bismuth dans l'urine est celui qui, en 1888, fut indiqué par Leger. C'est ce réactif qui a été employé par Balzer dans ses recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. Il est à la base de la cinchonine (1) : c'est une solution de cinchonine et d'iodure de potassium dans l'eau distillée. Ce réactif de Leger est extrêmement sensible. Sa sensibilité est marquée comme égale à $1/500.000^e$.

Leger dit, dans son mémoire, qu'on peut employer un alcaloïde différent de la cinchonine pour déceler la présence de bismuth dans l'urine.

Le réactif de Leger a été modifié en ce sens par Aubry. Cet auteur a remplacé la cinchonine par la quinine. Son réactif est donc analogue à celui de Leger, et il serait d'une sensibilité encore plus grande que ce dernier.

En effet, ce réactif est très sensible. Il nous a permis de déceler les traces de bismuth dans l'urine d'un malade sept jours après la dernière piqûre du tartro-bismuthate de sodium et de potassium.

(1) La cinchonine est un alcaloïde que l'on trouve surtout dans le quinquina gris combiné avec l'acide quinique et avec des matières colorantes.

Pour la préparation de ce réactif, Aubry donne la formule et les indications suivantes :

Sulfate de quinine.....	1 gr.
Iodure de potassium.....	2 gr.
Eau distillée g. s. p.....	100 gr.

On fait dissoudre le sulfate de quinine dans 10 cmc. d'eau additionnée de trois à quatre gouttes d'acide sulfurique. On ajoute l'iodure de potassium préalablement dissous dans 10 cmc. d'eau et on complète à 100 cmc.

On doit remarquer que ce réactif ne donne rien, si l'on opère sur les liquides (salive, urine, liquide céphalo-rachidien) tels qu'ils sont recueillis. Il en est de même avec le réactif de Leger. La recherche du bismuth dans ces liquides doit être faite de la façon suivante :

La substance dans laquelle on se propose de rechercher le bismuth doit être évaporée à sec, chauffée jusqu'à la calcination, c'est-à-dire jusqu'à la formation de la cendre blanche. Pour obtenir la calcination, il faut se servir d'une capsule en quartz. La cendre est reprise par 5 à 6 cmc. d'eau distillée légèrement acidulée par de l'acide azotique. (Jeanselme emploie l'acide azotique au 1/10^e.) Ensuite on chauffe jusqu'à l'ébullition, on filtre et on laisse refroidir. Puis on ajoute 1/2 cmc. de ce liquide dans 2 cmc. de réactif iodo-quininique (Demélin).

La présence de bismuth se traduit alors par la formation d'un précipité rouge-orangé dû à l'iodo-bismuthate de quinine.

On n'observe qu'une coloration orangée plus ou moins faible, au cas où la quantité de bismuth est trop petite.

Pour faire la recherche du bismuth dans l'urine, nous avons utilisé 100 cmc. d'urine.

En ce qui concerne la quantité de la substance nécessaire pour l'examen, Demelin donne les chiffres suivants :

Urine.....	50 cmc.
Sang.....	10 cmc.
Liquide céphalo-rachidien.....	10 cmc.
Matière fécale.....	10 cmc.

La présence de fer dans le liquide à examiner est une cause d'erreur, parce que le même réactif iodoquinique donne un précipité jaune avec les solutions étendues de sels de fer. Ce précipité demande un certain temps pour se former et ne devient rouge-brique qu'au bout de quelques minutes. Cette erreur est d'autant plus facile que, d'après Demelin, l'acide azotique peut, s'il n'est pas pur, renfermer des quantités appréciables de fer. De même il faut se garder d'employer un objet en fer (pince) au cours de la calcination.

Donc la présence de fer peut masquer la réaction de bismuth. Il ne faut considérer comme probante que la réaction où l'on obtient un précipité rouge-orangé et non pas jaune, qui, après quelques minutes, devient rouge-brique.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Les différentes préparations bismuthiques utilisées

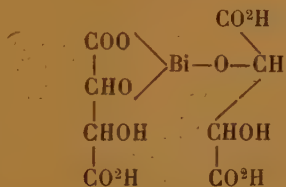
Les sels de bismuth actuellement utilisés peuvent être divisés en deux groupes :

I. — Les sels solubles.

II. — Les sels insolubles.

I. — Les sels solubles.

a) *Tartro-bismuthate de sodium et de potassium en solution aqueuse ou « Lnatol »*. — C'est une solution glycosée et neutralisée de tartro-bismuthate de Na et de K. Ce sel dérive de l'acide bismutho-tartrique, auquel on attribue la formule chimique suivante :



Le tartro-bismuthate de sodium et de potassium possède une composition répondant à la formule : $(\text{C}^4\text{H}^3\text{O}^6)^4\text{Bi}^2\text{K}^3\text{Na}^3$.

Il contient 35 p. 100 de bismuth; par conséquent, 0 gr. 10 de tartro-bismuthate de Na et de K sec contient 0 gr. 035 de bismuth métallique.

Ce sel est livré en ampoules de 1 cme., stérilisées à 120° et renfermant 0 gr. 10 de tartro-bismuthate de sodium et de potassium par centimètre cube. Il ne contient aucun anesthésique ni antiseptique. De par sa neutralisation particulière, cette solution est bien supportée en injections par la plupart des sujets, à condition que l'on fasse des injections intra-musculaires profondes. Dans certains cas, qui semblent être assez rares, on peut observer une douleur locale vive à la suite de ces injections.

Posologie: une cure comprend l'injection de quinze à vingt ampoules, chaque ampoule renfermant 0 gr. 10 de sel par centimètre cube. Les injections sont répétées tous les deux jours, à raison de 1 cme. de ce médicament par injection. Habituellement, nous injectons le contenu de deux ampoules à la fois, mais en espaçant alors les injections de quatre jours. Les stomatites sont exceptionnelles, lorsqu'on suit exactement cette méthode. Nous l'avons appliquée chez la plupart des malades que nous avons traités, sans n'avoir jamais observé de stomatite. Le seul cas de stomatite, d'ailleurs légère, que nous ayons observé, c'était chez un malade traité par le tartro-bismuthate insoluble.

Une fois la série de quinze à vingt ampoules terminée, le malade devra rester au repos pendant un mois environ. Le traitement ultérieur dépend des signes cliniques et surtout de la réaction Bordet-Wassermann.

b) *Tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble,*

en suspension huileuse. — Ce sel renferme également 0 gr.10 de produit actif par centimètre cube. Le contenu de chaque ampoule est de 4 cmc. Elles sont stérilisées à 120°. Le tartro-bismuthate de Na et de K est un sel acide. Une petite quantité d'acide phénique (0 gr. 50 p. 100) a été ajoutée dans le liquide, pour diminuer l'effet assez douloureux de l'injection. Chaque ampoule de ce sel en suspension huileuse renferme quelques billes de verre, ce qui, en agitant, permet de rendre homogène la suspension au moment de l'emploi.

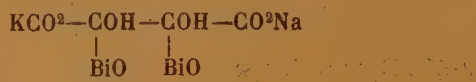
Posologie : les injections sont faites en moyenne tous les quatre jours. La dose de trois premières injections est de 3 cmc. de suspension en une seule fois; pour les trois suivantes, on réduit la dose à 2 cmc. S'il y a lieu, on continue ensuite le traitement à raison d'une injection de 2 cmc. tous les six jours, jusqu'à la cicatrisation de lésion, ou jusqu'à la négativation de la réaction Bordet-Wassermann. Une nouvelle série d'injections pourra être faite après un mois de repos.

Nous n'avons pas utilisé ce produit, et la posologie que nous donnons est celle qu'indique la maison qui le fabrique. A la fin de ce chapitre, nous exposerons notre point de vue sur la posologie des dérivés bismuthiques en général.

II. — Les sels insolubles.

a) *Tartro-bismuthate de sodium et de potassium insoluble, en suspension huileuse.* — Cette préparation renferme 10 centigrammes de substance active par centimètre cube. Elle existe dans le commerce sous le nom de « Trépol ». Ce sel est un émétique concentré de bismuth, c'est-à-dire que

l'oxyde de bismuth, combiné à l'acide tartrique, joue le rôle d'un acide pour étherifier une des deux fonctions alcool secondaire de l'acide tartrique. La formule chimique de l'émétique de bismuth est la suivante :



C'est un corps blanc, dont la richesse en bismuth métal est environ de 60 p. 100. Il est délivré en ampoules renfermant 4 cmc. de la suspension. Cette quantité est supérieure aux doses employées, et elle ne doit jamais être injectée en une seule fois. On ne doit pas utiliser pour une seconde séance ce qui reste dans l'ampoule. Ce sel est administré en injections intra-musculaires profondes, par doses de 2 à 3 cmc. Avant l'injection, il faut homogénéiser la suspension en agitant l'ampoule qui renferme quelques billes en verre, ou, mieux encore, tremper l'ampoule dans de l'eau chaude.

La technique du traitement par le tartro-bismuthate insoluble ne peut pas encore être fixée d'une façon définitive. Celle qu'on a appliqué à l'Hôpital Cochin, à Paris, est la suivante :

1^o En cas d'infection de date récente avec manifestations actuelles, administrer une seule série, environ 3 grammes de produit actif, à raison de 0 gr. 20 tous les deux jours (soit 2 cmc. de la préparation), ou injecter 0 gr. 30 de produit actif tous les trois jours (soit 3 cmc.), suivant la tolérance du malade et l'état de ses dents. Si la réaction Bordet-Wassermann reste positive à la fin de la série, continuer à injecter, une fois par semaine, 0 gr. 20 à 0 gr. 30 de ce sel (soit 2 à 3 cmc. de la préparation), jusqu'à ce que la réaction soit devenue négative.

En raison de la fréquence relative de stomatites signalées au cours du traitement par les sels insolubles de bismuth, il serait peut-être préférable d'espacer davantage les injections et de faire, par exemple, 0 gr. 20 de produit actif tous les trois jours ou 0 gr. 30 tous les quatre à cinq jours. Un de nos malades (Obs. VIII) supporta bien les dix injections de tartro-bismuthate de Na et de K insoluble à quatre jours d'intervalle, à raison de 0 gr. 30 par injection; mais, à la seconde série de piqûres, faite quarante jours plus tard, ce malade eut une stomatite, peu grave d'ailleurs. Cette stomatite s'est déclarée à la sixième injection, bien qu'elles fussent répétées tous les sept jours environ et que la dose de produit actif ne dépassât pas 0 gr. 20 par injection.

2° Traitement dans le cas d'une infection ancienne, sans accidents actuels: Administrer, suivant la tolérance du malade, une série de dix injections de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 (soit 2 à 3 cmc. de la préparation) de quatre à cinq jours d'intervalle. Laisser le malade au repos pendant un mois. Renouveler cette série suivant la nécessité.

b) *Iodo-bismuthate de quinine*. — C'est un corps obtenu par l'action du réactif iodo-quininique sur une solution azotique de sous-nitrate de bismuth. Il contient 30 p. 100 de bismuth métal. L'iodo-bismuthate de quinine est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'acide azotique, avec mise en liberté d'iode. Il est employé en suspension huileuse à 10 p. 100. Sa couleur est rouge.

Technique du traitement: Faire une série de douze injections. Les cinq premières sont faites à 3 cmc. tous les trois à quatre jours. Les sept autres sont à 2 cmc. et à trois

jours d'intervalle. Enfants: $1/20^e$ de la dose de l'adulte par année d'âge.

Les préparations que nous venons d'énumérer ne sont pas les seules que l'on emploie aujourd'hui. Il y a un grand nombre de dérivés bismuthiques, appartenant aux différentes séries de la classification chimique, qui paraissent être doués d'un pouvoir anti-syphilitique plus ou moins énergique. Ces dérivés sont: citrate de bismuth ammoniacal; lactate de bismuth soluble; sous-gallate de bismuth; oxyiodogallate de bismute, etc.

Tout récemment, Lacapère et Galliot ont communiqué à la Société de Dermatologie et de Siphiligraphie, à Paris, les résultats obtenus dans le traitement de la syphilis avec une suspension de bismuth colloïdal. C'est une préparation injectable par la *voie intra-veineuse*. Elle est désignée sous le nom d'*ionoïde de bismuth*. Cette nouvelle préparation est livrée en ampoules de 4 cmc. environ et renferme 0 gr. 0022 de bismuth par centimètre cube. A froid, cette préparation se présente sous forme d'un liquide incolore, qui laisse déposer sur la paroi de l'ampoule un précipité noir de bismuth colloïdal. Avant d'injecter ce liquide, il faut homogénéiser la suspension. On doit porter le liquide à une température de 80^o environ par immersion des ampoules dans l'eau qui vient de bouillir. Avant de l'ouvrir, laisser refroidir l'ampoule. La posologie de ce produit est la suivante: on fait les injections par la voie intra-veineuse trois fois par semaine, à la dose de 15 cmc. environ. Cela présente quatre ampoules de la préparation, soit 33 milligrammes de bismuth. Il faut commencer par une dose plus faible, pour tâter la tolérance du malade.

Ce produit paraît être très bien toléré. Au point de vue

clinique, les résultats obtenus par l'ionoïde de bismuth semblent analogues à ceux obtenus par les autres préparations bismuthiques. Pour Lafay, parmi les préparations bismuthiques, le bismuth colloïdal se classe franchement au dernier rang, en ce qui concerne les résultats thérapeutiques. Cette nouvelle préparation est employée depuis trop peu de temps, pour qu'on puisse se faire une opinion quant à son efficacité thérapeutique. Signalons que, d'après Lacapère et Galliot, les injections intra-veineuses ont sur les injections intra-musculaires des sels bismuthiques insolubles l'avantage d'éviter les stomatites graves.

Il y a encore un dérivé bismuthique qui est employé dans le traitement de la syphilis, et qui paraît donner de très bons résultats, c'est l'*hydroxyde de bismuth* (« Muthanol »). Avec cette préparation, qui a le grand avantage d'être complètement incolore, Emery a obtenu des résultats excellents, tant au point de vue de l'efficacité que de la tolérance. L'hydroxyde de bismuth est un composé bismuthique minéral, tandis que tous les autres composés bismuthiques solubles et insolubles sont empruntés à la série des composés organiques. Fourcade dit que les produits bismuthiques minéraux simples possèdent, en matière de syphilis, une valeur thérapeutique au moins égale à celle des composés organiques, sans en avoir les inconvénients. Ils sont complètement indolores, parfaitement assimilables et n'ont jamais donné, sur plus de cent malades traités par cet auteur, ni réaction locale, ni stomatite, ni d'autres phénomènes d'intoxication générale. Doses et mode d'emploi de l'hydroxyde de bismuth : chaque ampoule de 2 cmc. renferme 0 gr. 10 d'hydroxyde de bismuth. Les injections peuvent être faites, soit dans le muscle, soit

sous la peau. Dans la syphilis primaire et secondaire, il faut injecter de 10 à 20 centigrammes (une ou deux ampoules) tous les deux jours, suivant les cas, par séries de dix piqûres coupées de dix jours de repos. Le nombre de séries sera fixé par les signes cliniques et par la réaction de Wassermann. Dans la syphilis nerveuse, commencer par deux piqûres de 5 centigrammes (le contenu d'une demi-ampoule), avec un jour intercalaire. Suspendre pendant cinq jours. Commencer ensuite des séries de dix piqûres, à raison de 10 centigrammes tous les deux jours (une ampoule entière). Telle est la posologie actuelle de cette préparation.

CHAPITRE II

Posologie des sels de bismuth en général

En parlant des différentes préparations bismuthées, nous avons donné une posologie pour chacune d'elles. Cette posologie est schématique, et elle n'a rien de définitif. Elle peut être modifiée suivant la tolérance du malade.

Actuellement, il est difficile d'établir la posologie des différentes préparations bismuthées. Les opinions des auteurs sont encore trop contradictoires, et il faudra de longs mois d'observation pour formuler une opinion définitive à ce sujet, et cela d'autant plus que le nombre des préparations bismuthées, employées dans le traitement de la syphilis, n'est pas petit.

Il semble que, pour une première cure, on doit injecter 2 à 3 grammes de produit actif. Cela peut être réalisé en faisant des injections à 0 gr. 20 de produit actif à trois jours d'intervalle, ou encore faire une injection de 0 gr. 30 tous les cinq jours, par exemple. Nous croyons qu'on ne doit pas dépasser la dose de 0 gr. 30 de produit actif en une fois. Contrairement à l'arsenic, le bismuth ne peut pas être employé à doses croissantes, le danger d'intoxication (stomatite) étant trop grand pour une dose de 0 gr. 40 de produit actif.

On devrait être prudent avec l'emploi de bismuth chez des syphilitiques ayant des dents en mauvais état. Nous

croions que, chez eux, il serait préférable d'espacer les doses d'un jour de plus.

Une fois la première cure terminée, *le traitement ultérieur* dépendra des symptômes cliniques et de la réaction Bordet-Wassermann. Il pourra être continué de la façon que nous avons signalée plus haut. Toutefois, il est préférable de ne pas cesser le traitement bismuthique aussitôt que l'on aura obtenu la négativation de la réaction Bordet-Wassermann.

CHAPITRE III

Voie d'introduction des sels de bismuth et la technique des injections

La presque totalité des sels de bismuth actuellement employés doit être administrée en injections intra-musculaires profondes dans la région fessière (1). C'est pourquoi nous croyons utile de rappeler brièvement les différents *points* qui ont été conseillés pour l'injection intra-musculaire, ainsi que la technique de ces injections.

I. *Point de Galliot.* — Il se trouve à l'intersection d'une ligne horizontale passant à deux travers de doigts au-dessus du grand trochanter et l'autre, verticale, passant à deux travers de doigts du pli fessier, parallèle à ce pli. Pour Gougerot, ce point présente un inconvénient, c'est d'être près du nerf sciatique.

II. *Point de Smirnoff.* — Il est situé à un travers de doigt en arrière de la partie supérieure du grand trochanter (région rétro-trochantérienne). Mais cette région présente l'inconvénient d'être peu étendue, et elle n'est pas bien éloignée du sciatique non plus.

(1) Certaines préparations bismuthées sont injectées par la voie intra-veineuse (l'ionoïde de bismuth); d'autres peuvent être administrées indifféremment dans le muscle ou sous la peau (l'hydroxyde de bismuth).

III. *Point de Tixier.* — Il est situé au milieu d'une ligne partant du sommet du pli interfessier et aboutissant à la partie la plus élevée de la crête iliaque.

IV. *Point de Fournier.* — Il se trouve au tiers supérieur de la fesse, à deux travers de doigts au-dessous de la crête iliaque.

V. *Point de Barthélemy.* — Il est au milieu ou au tiers externe d'une ligne qui va de l'épine iliaque antéro-supérieure à l'extrémité supérieure du pli interfessier. Ce point de Barthélemy a un inconvénient, c'est d'être près du nerf fessier supérieur.

Notre Maître, le professeur Spillmann, avec Watrin, a attiré l'attention sur l'importance qu'il y a à éviter non seulement le nerf sciatique, mais encore le nerf fessier supérieur. Celui-ci émerge du bassin à 5 centimètres environ au-dessus du point d'émergence du sciatique sur la ligne horizontale qui passe sensiblement par le sommet du pli interfessier et à 8 centimètres en dehors de ce dernier point. Il faut donc éviter ces deux troncs nerveux. Pour cela, le professeur Spillmann conseille « de pratiquer l'injection soit en dedans d'eux, au voisinage du pli interfessier; soit en dehors d'eux, au voisinage du grand trochanter; soit enfin au-dessus d'eux, dans la partie haute de la fosse iliaque externe (c'est la zone de choix, qui correspond aux points de Fournier, de Tixier, de Duhot) ». Le professeur Spillmann a eu l'occasion de voir un malade qui, pendant six semaines, avait présenté de très fortes douleurs consécutives à une injection intra-musculaire, où l'aiguille avait lésé le nerf fessier supérieur.

Comme les injections intra-musculaires sont répétées, il

faut déterminer une région suffisamment large, où ces injections pourraient être faites sans danger. Cette région correspondrait à la partie qui se trouve au-dessus du grand trochanter et en avant de la ligne verticale passant par le bord postérieur du grand trochanter. Une autre zone, où on ne risque de rencontrer ni une ramification nerveuse importante, ni un gros vaisseau, est celle que recommande Milian. Cette zone est comprise en haut et en dehors d'une ligne allant de l'épine iliaque postéro-supérieure au sommet du grand trochanter.

En ce qui concerne l'instrumentation et la technique proprement dite, on ne saurait trop insister sur les précautions à prendre. L'aiguille, de préférence en platine irridié, doit avoir une longueur de 6 centimètres au moins. Son calibre ne doit pas être inférieur à 5/10^e de millimètre, ni dépasser 9/10^e de millimètre. La stérilisation doit être faite par l'ébullition et jamais par flambage. « Ce dernier procédé est déplorable, car il altère très rapidement les aiguilles, même celles qui sont en platine; il les obstrue d'abord, il les fissure ensuite et les rend inutilisables; en effet, ces fissures donnent issue au liquide que l'on injecte et entraînent, sur le trajet de l'injection, la formation de nodosités extrêmement douloureuses, surtout lorsqu'on se sert d'huile grise ou d'huile au calomel » (Spillmann et Watrin). Il en est de même des injections des sels de bismuth.

En ce qui concerne l'injection elle-même, elle doit être faite en deux temps. Dans un premier temps, la peau ayant été aseptisée avec de la teinture d'iode, la main gauche de l'opérateur tend la peau, et la main droite enfonce l'aiguille seule, d'un coup brusque, perpendiculairement à

la peau et jusqu'à la profondeur de 5 centimètres au moins. Il faut alors attendre quelques secondes, pour être sûr de ne pas avoir introduit l'aiguille dans un vaisseau. Si l'on voit le sang sortir par le pavillon de l'aiguille, on doit la retirer très vite, masser doucement la peau, si la piqûre saigne, et recommencer l'injection sur un autre point. Dans un deuxième temps, on adapte la seringue sur l'aiguille et on pousse le piston très lentement. Une fois l'injection terminée, on peut injecter un peu d'air avec la seringue, afin de débarrasser l'aiguille de tout le sel qu'elle contient. Cette précaution est complétée en retirant l'aiguille en deux temps : on commence par la retirer d'un demi-centimètre environ, puis, d'un coup sec, on la retire complètement.

En observant les précautions que nous venons de rappeler, on réduit au minimum les inconvénients des injections intra-musculaires des sels de bismuth.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Action des sels de bismuth dans la syphilis humaine

Les premières observations concernant l'action des composés bismuthiques sur la syphilis humaine furent publiées par Sazerac et Levaditi en 1921. Ayant mis hors de doute la puissante action curative du bismuth dans la syphilis expérimentale du lapin, ces auteurs ont été amenés à essayer cette médication dans le traitement de la syphilis humaine. Le sel avec lequel les premières expériences furent faites était le tartro-bismuthate de sodium et de potassium insoluble en suspension huileuse renfermant en moyenne 55 p. 100 de bismuth. Les injections intra-musculaires de ce sel ont été faites à des intervalles variant de trois à six jours; la dose totale de produit actif injectée a varié de 1 gr. à 4 gr. 50.

Cinq cas de syphilis furent traités : un cas de syphilis à la période primaire, deux à la période primo-secondaire et deux cas de syphilis tertiaire. Les résultats cliniques obtenus par Sazerac et Levaditi ont été très satisfaisants, et leur communication à l'Académie des Sciences de Paris a suscité un intérêt considérable. Les auteurs terminent cette

communication en disant que, « sans que l'on puisse affirmer quoi que ce soit de précis au sujet de la guérison radicale de la syphilis par les sels de bismuth, les résultats obtenus autorisent d'ores et déjà l'application de ce traitement ».

Dans la suite, de nombreux cliniciens ont entrepris des essais de traitement par les sels de bismuth dans toutes les formes de la syphilis (Fournier et Guenot, A. Marie et Fourcade, Ravaut, Nicolas, Milian, Hudelo, Thibierge, Emery, Nicolle, etc.).

Fournier et Guenot traitèrent environ deux cents syphilitiques par les différents sels de bismuth, principalement par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium, et par des produits voisins en suspension huileuse. Les résultats de ce traitement ont pleinement confirmé ceux déjà obtenus par Sazerac et Levaditi. Désormais, le bismuth pouvait être considéré comme agent antisypilitique puissant.

* * *

Dans ce chapitre, nous traiterons successivement de l'action des sels bismuthiques sur le tréponème, le chancre, les accidents secondaires, tertiaires et les affections parasypilitiques.

I. — Action des sels de bismuth sur le tréponème.

Les injections des sels de bismuth déterminent une disparition rapide des tréponèmes des lésions ouvertes. Chez un de nos malades (Obs. I), où la présence des tréponèmes a été vérifiée avant le traitement, nous avons constaté leur

disparition de la surface du chancre après la deuxième injection de tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble, soit au total 0 gr. 40 de produit actif.

On a observé des cas où le tréponème disparaissait de la surface du chancre dès le lendemain de la première injection. Il était rare de le voir persister après la troisième injection (Fournier et Guenot).

Sazerac et Levaditi ont observé des cas analogues au cours du traitement de la syphilis primaire par les sels de bismuth. Dans un cas, rapporté par ces auteurs, la disparition des tréponèmes de la surface du chancre s'est produite après la première injection (trois jours après le début du traitement).

Jeanselme, Chevalier et autres ont constaté la même rapidité de disparition des tréponèmes. Chez un malade que ces auteurs ont traité par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble, dix heures après la première injection, on ne trouve plus de tréponèmes sur la surface du chancre. Dans quatre autres cas, leur présence n'a plus été constatée au delà de la cinquantième heure. Dans un cas de Jeanselme, le tréponème, disparu au bout de 60 heures, a réapparu cinq jours et demi après le début du traitement, bien que celui-ci fût continué. C'était un malade qui présentait, en plus de chancre, des accidents secondaires cutanéomuqueux. Cette réapparition des tréponèmes peut, dans certains cas, être observée au cours du traitement par les arsenobenzols (Cl. Simon).

Dans trois cas rapportés par Demelin, la recherche des tréponèmes a été effectuée dans les ganglions syphilitiques et leur disparition constatée après le traitement par le bismuth.

Rappelons que cette action tréponémicide de bismuth est encore plus nette dans la syphilis expérimentale du lapin, où la disparition des tréponèmes des lésions ouvertes s'est toujours manifestée vingt-quatre heures après la première injection du sel de bismuth.

En résumé : Les injections des sels de bismuth exercent une action certaine sur les tréponèmes et déterminent leur disparition rapide de la surface du chancre dans un délai de dix-huit heures à trois jours. Cette dernière limite est rarement dépassée.

II. — Action des composés bismuthés sur l'accident primaire (*le chancre*).

Chez un de nos malades (Obs. I) présentant un chancre volumineux du sillon balano-préputial, datant de huit jours, nous avons constaté la cicatrisation complète du chancre onze jours après le début du traitement. Cette cicatrisation a été obtenue avec trois injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble, soit 0 gr. 50 de produit actif. Les injections ont été faites à des intervalles variant de deux à quatre jours. La réaction de Bordet-Wassermann. négative est demeurée telle, et le malade n'a pas présenté d'accidents secondaires en plus de trois mois d'observation.

Dans un autre cas (Obs. II), le traitement abortif a réussi comme dans le cas précédent.

Il s'agissait d'un malade de dix-neuf ans, dont le chancre datait de sept jours. La présence des tréponèmes a été constatée à l'ultra-microscope et le traitement au Luatol

institué aussitôt. La cicatrisation du chancre a été complète en treize jours. Aucun accident secondaire ne s'est développé chez ce malade, qui est en observation depuis six mois; sa séro-réaction a toujours été négative.

Nous avons traité par les sels bismuthiques un autre malade, porteur d'un chancre du sillon qui datait de douze jours (Obs. III). La cicatrisation du chancre a été complète treize jours après le début du traitement, à la suite de trois injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble à 0 gr. 20 de produit actif par injection. Le sixième jour après le début du traitement, l'évolution du chancre vers la cicatrisation a été manifeste.

La guérison complète des petits chancres érosifs a été observée en quelques jours, et la cicatrisation des chancres moyens en une à deux semaines. Nicolas a observé la cicatrisation de l'accident primaire en huit à douze jours. En ce qui concerne les chancres géants, leur guérison est évidemment plus lente et demande environ vingt à vingt-cinq jours. Mais ces chancres perdent assez rapidement leur caractère de spécificité et prennent l'aspect d'une lésion banale, dont la réparation exige un temps plus ou moins long, suivant les dimensions de la lésion et la perte de substance (Fournier et Guenot).

Sazerac et Levaditi ont rapporté des cas où les malades porteurs d'un chancre syphilitique ont été traités par des injections de tartro-bismuthate et qui n'ont jamais présenté des accidents secondaires. Chez un de ces malades, la réaction Bordet-Wassermann, positive au début, est devenue négative après neuf injections du sel de bismuth, soit 1 gr. 11 du produit actif.

Un autre malade, porteur d'un chancre génital datant

de douze jours sans manifestations secondaires cliniques, a été traité par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium en suspension huileuse (sel insoluble). La cicatrisation a été obtenue au bout de cinq jours. La réaction Bordet-Wassermann, positive au début, est devenue négative après le traitement.

Des résultats analogues ont été obtenus par Fournier et Guenot. Dans tous les cas de chancres syphilitiques que ces auteurs ont pu soigner régulièrement, l'apparition des accidents secondaires n'a pas eu lieu. La réaction de Bordet-Wassermann, positive parfois au début du traitement, est devenue négative à la fin de celui-ci. Ces auteurs ont traité par le tartro-bismuthate deux malades porteurs de chancres datant de moins de huit jours. La guérison a été rapide, et la réaction de Bordet-Wassermann, négative avant le traitement, est restée négative par la suite.

En ce qui concerne *la réaction de Herxheimer*, dans le cas d'un accident primaire traité par le bismuth, nous l'avons observé une fois d'une façon très nette (Obs. I). Cette réaction s'est produite après la première injection du tartro-bismuthate. Elle constitue une preuve de la spécificité des composés bismuthiques vis-à-vis du tréponème.

En résumé : Les composés bismuthiques ont une action indéniable et rapidement efficace sur l'accident primaire syphilitique dont ils déterminent la cicatrisation en une à deux semaines en moyenne. Dans les cas d'un accident primaire très récent (datant de moins de huit jours), l'arrêt d'évolution de la syphilie semble possible à l'aide du traitement par les composés de bismuth.

III. — Action du traitement bismuthique sur l'adénopathie satellite de l'accident primaire.

Dans les cas que nous avons observé (Obs. I et III), nous avons constaté que le traitement par le bismuth détermine une atténuation assez rapide de l'adénopathie accompagnant l'accident primaire. Dans les cas mentionnés plus haut, la disparition a été observée dans un délai variant de trois à cinq semaines.

Cette atténuation relativement rapide de volume des ganglions a été signalée par les auteurs (Sazerac et Levaditi).

Pour Demelin, les composés bismuthiques exercent sur l'adénopathie primaire et secondaire une action plus nette et plus rapide que celle que l'on observe au cours du traitement par salvarsan. Dans deux cas de chancre amygdalien accompagnés d'une tuméfaction des ganglions du cou, tuméfaction atteignant la grosseur d'un œuf de pigeon à celle d'un œuf de poule, le traitement par le bismuth ramena le volume des ganglions à des dimensions presque normales.

D'après Fournier et Guenot, l'induration chancrelleuse et l'adénopathie sont plus rapidement influencées par le bismuth que par n'importe quel autre traitement et disparaissent parfois complètement en quelques semaines.

IV. — Action du traitement par le bismuth sur les manifestations secondaires de la syphilis.

Les injections des sels de bismuth déterminent une cicatrisation et une disparition rapide des accidents secon-

daïres. Nicolas a constaté la disparition des accidents secondaires dans un délai variant de huit à vingt-cinq jours.

a) *Roséole*. — Chez un malade que nous avons traité par le tartro-bismuthate soluble, nous avons vu la roséole pâlir après la première injection de 0 gr. 20 du produit actif. La roséole a disparu après la deuxième injection de sel, soit en huit jours (Obs. III).

La roséole s'efface en cinq à dix jours en moyenne. Lorsque le traitement par le bismuth est commencé dès l'apparition de la roséole, cette dernière est arrêtée dans son développement (Fournier et Guenot).

Parfois, la disparition de roséole est précédée d'une exacerbation de la teinte rosée. C'est la réaction de Herxheimer que nous avons signalé chez un de nos malades porteur d'un accident primaire. Dans la roséole, sa durée est de vingt-quatre heures en moyenne.

b) *Plaques muqueuses*. — Comme toutes les manifestations cliniques de la syphilis secondaire, les plaques muqueuses sont rapidement et favorablement influencées par le traitement bismuthique. Elles se cicatrisent en quatre à neuf jours. Une ou deux injections, soit 0 gr. 20 à 0 gr. 40 de produit actif, suffisent pour faire disparaître le tréponème des plaques muqueuses.

Chez une de nos malades (Obs. VI), la cicatrisation des plaques muqueuses s'était faite en neuf jours, après deux injections de tartro-bismuthate soluble, soit 0 gr. 40 de produit actif.

On a vu cet accident guérir sept jours après le début du traitement (Sazerac et Levaditi). Dans un cas, on a obtenu

la cicatrisation complète en quatre à cinq jours des plaques en nappe des lèvres, du voile du palais, des piliers, des amygdales.

La guérison des plaques génitales érosives se fait avec la même rapidité (Fournier et Guenot).

c) *Les syphilides cutanées.* — Ces manifestations sont également vite influencées par le traitement bismuthique. Une de nos malades, qui présentait des syphilides papulo-hypertrophiques de la région anale (Obs. VI), fut soumise au traitement par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble. Après la troisième injection, on pouvait observer une évolution nette vers la cicatrisation. Dix-sept jours après le début du traitement, les syphilides avaient guéri complètement.

On a signalé des cas de disparition des plaques hypertrophiques en dix à vingt-cinq jours et des syphilides palmaires en quinze jours (Fournier et Guenot). Ce résultat montre, une fois de plus, l'efficacité du traitement par les sels de bismuth, puisque les syphilides palmaires sont une lésion assez rebelle au traitement antisypilitique habituel.

d) *Alopécie.* — Cette manifestation de la syphilis secondaire est favorablement influencée par le bismuth. Chez un malade (Obs. III), nous avons vu l'alopécie cesser quatorze jours environ après le début du traitement. Dose totale du produit actif : 0 gr. 80.

e) *Néphrite secondaire.* — Elle paraît influencée par le traitement bismuthique. On sait que cette néphrite s'annonce par une albuminurie massive. D'après les auteurs, elle disparaîtrait en dix-huit à vingt-cinq jours.

f) *Méningite syphilitique aiguë.* — Un cas de méningite

syphilitique aiguë a été observé par Fournier et Guenot. Tous les symptômes : céphalée, raideur de la nuque, signe de Kernig, etc., ont disparu après trois ou quatre injections de tartro-bismuthate. Le liquide céphalo-rachidien contenait 400 lymphocytes par millimètre cube. Après une injection de tartro-bismuthate, soit 0 gr. 30 de produit actif, on trouvait trente-huit lymphocytes seulement par millimètre cube. Le dixième jour, le liquide céphalo-rachidien renfermait douze éléments par millimètre cube. Après une dose totale de 1 gr. 70 de produit actif, injectée en dix-huit jours, le liquide céphalo-rachidien ne contenait que sept lymphocytes par millimètre cube. Les autres symptômes ont disparu concurremment.

g) *Les phénomènes généraux* (céphalalgie, courbature, etc.). — Les phénomènes généraux observés au cours de la syphilis secondaire sont rapidement influencés par le traitement bismuthique. Chez un malade (Obs. III), la céphalée a disparu en quelques jours, après la deuxième injection de tartro-bismuthate soluble.

En résumé : Le traitement par les composés bismuthiques agit rapidement et efficacement contre toutes les manifestations de la syphilis secondaire. Parmi ces manifestations, ce sont les plaques muqueuses qui guérissent le plus vite sous l'influence du traitement bismuthique (quatre à neuf jours).

Il nous semble que les sels de bismuth font disparaître moins rapidement les accidents secondaires de la syphilis que ne le font les novarseno-benzols à dose suffisante. Donc, au point de vue de la *prophylaxie sociale*, ce nouveau médicament semble inférieur aux novarseno-benzols. Par

contre, nous avons l'impression que les sels bismuthés se montrent plus rapidement actifs que les sels mercuriels vis-à-vis des accidents primaires et secondaires de la syphilis.

V. — Action du traitement bismuthé sur la syphilis tertiaire et les affections parasymphilitiques.

Le plus souvent, les composés bismuthés agissent d'une façon remarquablement rapide sur les différentes manifestations de la syphilis tertiaire.

Le bismuth semble agir un peu moins rapidement sur les *ulcérations gommeuses* que sur les autres accidents pouvant être observés dans la syphilis tertiaire. Dans un cas de syphilis ignorée, observé par Fournier et Guenot, le malade était porteur d'une ulcération gommeuse de la région antéro-interne de la jambe droite. La réaction Bordet-Wassermann positive. Il reçut 1 gr. 40 de bismuth en cinq injections; puis, après une interruption de treize jours pour stomatite, le traitement fut continué. *La cicatrisation de l'ulcération a été obtenue en vingt-cinq jours.* La réaction de Bordet-Wassermann, après le traitement, était toujours positive; mais son intensité a été atténuée.

Une guérison complète des *gommès non ulcérées* des membres inférieurs a été obtenue après dix jours de traitement par le tartro-bismuthate insoluble; mais la réaction Bordet-Wassermann, positive au début, est restée positive à la fin du traitement (Sazerac et Levaditi).

D'autres auteurs ont signalé des résultats analogues, en ce qui concerne la rapidité de cicatrisation des lésions ulcéro-gommeuses (Demelin) ou des gommès non ulcérées.

Cependant, Carle a signalé un cas où le résultat du traitement par le bismuth ne lui a pas donné satisfaction. Il s'agissait d'un malade porteur de deux ulcérations, semblables à des pièces de 50 centimes, sur le palais osseux. Ce malade fut traité par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium; mais après huit injections de ce sel, le liseré cicatriciel était à peine indiqué. Pour accélérer la cicatrisation, l'auteur a été obligé d'abandonner la médication bismuthée et d'avoir recours à l'arsenic, qui a amené une guérison presque immédiate.

Le traitement par le bismuth paraît donner de bons résultats dans le cas des *manifestations cutanées de la syphilis tertiaire*.

Une malade (Obs. IX) présentait depuis plusieurs années des lésions tuberculo-croûteuses du coude et du nez. Les injections de Luatol étaient mal supportées par cette malade (douleur locale très vive); elle fut traitée par le Muthanol (l'hydroxyde de bismuth). Très rapidement les lésions se sont modifiées, surtout au niveau du nez, où les petits tubercules ont disparu en quatorze jours, après la troisième injection. La guérison se maintient après plusieurs semaines.

Chez un malade qui, depuis trois ans, avait des syphilitides serpigineuses et croûteuses des lombes et des fesses, la cicatrisation des lésions était complète en dix-neuf jours. Ce malade avait reçu six injections de tartro-bismuthate insoluble à cinq jours d'intervalle, soit 1 gramme de produit actif (Sazerac et Levaditi).

Fournier et Guenot ont publié l'observation d'un malade syphilitique ancien, qui n'a jamais été soigné. Ce malade présentait un vaste placard ulcéro-croûteux à bords

circinés occupant la plus grande partie des régions : scapulaires, dorsale et axillaire droite. En un mois, ce malade reçut 2 gr. 40 de sel de bismuth (produit actif) en dix injections. L'épidermisation de toutes ces lésions était complète le dixième jour après le début du traitement. La réaction Bordet-Wassermann, positive au début, reste positive à la fin du traitement.

Dans les *lésions osseuses* de la syphilis tertiaire, on obtient aussi de bons résultats avec le traitement par les sels bismuthiques. Un malade présentait une grosse ostéopériostite du radius gauche, qui datait de deux mois. Elle était en voie de ramollissement. Fournier et Guenot traitèrent ce malade avec le tartro-bismuthate de sodium et de potassium en suspension huileuse. Le malade reçut 2 gr. 75 de produit actif en neuf injections. On constata alors une grosse amélioration objective et subjective. Deux mois après le début du traitement, l'aspect et le volume de l'avant-bras sont devenus normaux. Les examens radiographiques pratiqués avant et après le traitement ont montré la guérison des lésions. La réaction Bordet-Wassermann positive n'a pas été modifiée par le traitement.

Les *gommès des centres nerveux* et les *artérites* sont assez rapidement influencées par le bismuth (Marie et Fourcade).

Nous avons traité plusieurs cas de *syphilis nerveuse* avec des résultats parfois appréciables. Certains de ces malades ont été nettement améliorés avec le traitement bismuthé. C'est le cas d'un tabétique, âgé de trente-deux ans (Obs. VIII). L'accident primitif remonte à quinze ans. Premiers signes d'incoordination en 1919. A cette époque, le malade fut soumis à un traitement mercuriel et arsenical énergique et assez régulièrement suivi. Le traite-

ment semblait avoir arrêté la marche de la maladie, lorsque, vers la fin de 1921, une aggravation commençait à se manifester malgré le traitement. Le malade entre alors au service. L'incoordination motrice est assez accusée (démarche). Les mouvements délicats sont exécutés avec imprécision. Le signe de Romberg est positif. Le réflexe rotilien est très diminué à gauche. La réaction Bordet-Wassermann est positive dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. En raison des résultats peu satisfaisants obtenus avec le mercure et l'arsenic, le malade fut traité par le bismuth. Il reçut seize injections de tartro-bismuthate insoluble dans l'espace de quatre mois environ. Dose totale: 4 gr. 20 de produit actif. Son état fut nettement amélioré par le traitement. La démarche est devenue presque normale. Le signe de Romberg, franchement positif à l'entrée, est très atténué maintenant. Le réflexe rotilien gauche est normal. La réaction Bordet-Wassermann, positive avant le traitement, est devenue négative après celui-ci. Au cours de la deuxième série de piqûres, ce malade présenta une stomatite partielle et une légère albuminurie. Guérison en quelques jours, par arrêt du traitement.

Dans un autre cas de tabes, le seul résultat que nous avons obtenu avec le traitement bismuthé, c'est la disparition des douleurs fulgurantes (Obs. VII). Il s'agissait d'un malade de quarante-trois ans. L'accident primitif remonte à vingt-deux ans. Très irrégulièrement soigné. Premiers symptômes de tabes en 1909. A l'entrée: incoordination motrice accusée. Signe de Romberg positif. Abolition des réflexes rotiliens. Douleurs fulgurantes dans les jambes. La réaction Bordet-Wassermann positive dans le sang,

négative dans le liquide céphalo-rachidien. Traitement : dix injections du tartro-bismuthate soluble. Disparition des douleurs fulgurantes à la huitième injection.

Dans un cas de paralysie générale au début, traité par le bismuth, le malade semble avoir retiré un bénéfice réel de ce traitement (Obs. XIII). Ce malade présentait du tremblement des lèvres et des joues, du tremblement fibrillaire de la langue, du tremblement des extrémités. Le signe d'Argyll-Roberston est positif. Parole traînante. Amnésie. Optimisme exagéré. Manque d'aptitude au travail. Le malade paraît amélioré par les dix injections de tartro-bismuthate soluble. Il y a un relèvement appréciable du niveau intellectuel.

Dans un autre cas, analogue au précédent, le malade semble également amélioré par le traitement bismuthique.

Nous avons traité un malade, syphilitique ancien, présentant une névrite du trijumeau, avec le tic extrêmement douloureux de la face (Obs. XI). La douleur a disparu dès les premières injections de bismuth; mais, quelques jours après la fin du traitement, le malade est revenu, parce que la douleur avait réapparu, moins intense cette fois.

Marie et Fourcade ont constaté que certaines névrites étaient rapidement influencées par le traitement bismuthé.

Un cas de paralysie de la troisième paire a été traité par le bismuth; mais nous n'avons obtenu aucun résultat, ni clinique, ni sérologique (Obs. X).

Deux cas de leucoplasie (Obs. XI et XII) ont été un peu améliorés, mais les lésions n'ont pas disparu.

Fournier et Guenot ont traité par le bismuth dix cas de paralysie générale classique, très avancée et parvenue à la troisième période. Les résultats obtenus chez ces malades

paraissent nuls. Par contre, ils ont observé des améliorations réelles dans les états démentiels par la syphilis cérébrale. Dans certains cas de démence délirante, les auteurs ont observé une atténuation des idées délirantes en même temps qu'un relèvement intellectuel appréciable. Dans la démence simple, l'état physique s'améliore, et en particulier les phénomènes paraplégiques. L'affaiblissement intellectuel semble rétrocéder.

Des cas d'amélioration d'hémiplésie ont été observés (Marie et Fourcade).

En résumé : Le traitement par le bismuth agit le plus souvent d'une façon remarquablement rapide sur la syphilis tertiaire.

Nous ne croyons pas pouvoir encore porter un jugement sur l'action du bismuth dans la syphilis nerveuse et les affections parasymphilitiques, étant donné que l'étude de cette action demande un temps bien plus long que celui que les circonstances nous ont permis de lui consacrer. Toutefois, nous croyons pouvoir dégager les conclusions suivantes :

Le traitement par le bismuth semble donner des résultats appréciables dans certains cas de syphilis du système nerveux, à condition qu'il s'agisse d'accident nerveux au début. On ne peut espérer obtenir des résultats positifs que dans le cas où l'intervention par le bismuth a eu lieu avant que la syphilis ait opéré des destructions irréparables. Les manifestations localisées de la syphilis sont plus influencées par le traitement bismuthé que les syphilis diffuses.

CHAPITRE II

Action du traitement par les sels bismuthiques sur la sérologie

(RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN)

Dans ce chapitre, nous traiterons successivement l'action du traitement bismuthique sur la sérologie dans les différentes périodes de la syphilis.

I. — Action des sels de bismuth dans le cas d'un accident primaire très récent, sans modification sérologique.

Nous avons eu à traiter un malade (Obs. I) porteur d'un chancre syphilitique datant de huit jours sans modification sérologique, c'est-à-dire que la réaction de Bordet-Wassermann était encore négative. Aussitôt la présence des tréponèmes constatée, nous avons mis ce malade au traitement par le bismuth. Il a reçu une série de dix injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble à 2 centimètres cubes chaque, soit au total 2 grammes de produit actif. Les injections, faites à trois ou quatre jours d'intervalle, furent bien supportées. La cicatrisation du chancre était complète le onzième jour, soit après l'injection de 0. gr. 50 de produit actif.

A la fin du traitement, la réaction Bordet-Wassermann était toujours négative. En plus de trois mois d'observa-

tion, ce malade n'a présenté aucune manifestation de la syphilis secondaire. Un cas analogue est relaté dans l'observation II.

Fournier et Guenot ont eu à traiter un malade présentant un chancre syphilitique avant l'apparition des signes sérologiques. La réaction de Wassermann était négative après la première série de piqûres.

Demelin a signalé des cas analogues. Il a traité par le bismuth deux malades porteurs de chancres syphilitiques qui dataient de moins de dix jours. La réaction de Bordet-Wassermann, négative avant le traitement, est demeurée négative.

II. — *Action des sels de bismuth dans le cas d'un accident primaire avec une réaction de Bordet-Wassermann positive.*

Dix-huit malades de cette catégorie ont été traités par Fournier et Guenot. Chaque malade a reçu deux à trois grammes de produit actif en moyenne. Sur ces dix-huit cas, six ont eu une séro-réaction négative après le traitement. Chez tous les autres, presque, la réaction de Wassermann a été atténuée.

III. — *Action des sels de bismuth dans la syphilis primo-secondaire avec la réaction de Bordet-Wassermann partiellement positive.*

Dix-sept malades avec chancre et, une réaction Bordet-Wassermann faiblement ou partiellement positive furent traités par Fournier et Guenot. Chez dix de ces malades, la séro-réaction est devenue négative après une série d'injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium.

Chaque malade a reçu 2 gr. 50 à 3 grammes de produit actif en moyenne. Chez sept autres malades, la réaction de Wassermann a été atténuée par le même traitement.

Dans un autre cas, il s'agissait d'une syphilis primaire datant de douze jours, sans aucune manifestation clinique de la syphilis secondaire, mais avec une réaction de Bordet-Wassermann positive. Ce cas a été traité par neuf injections intra-musculaires de tartro-bismuthate insoluble. Les injections ont été faites à des intervalles variant de trois à six jours. Dose totale de produit actif: 1 gr. 11. La réaction de Bordet-Wassermann est devenue négative après le traitement (Sazerac et Levaditi).

IV. — *Action du bismuth sur la sérologie dans le cas de syphilis avec des manifestations secondaires.*

Nous avons traité par le bismuth plusieurs malades présentant des accidents secondaires. Tous n'ont pas pu être suivis au point de vue sérologique.

Dans un cas (Obs. IV), il s'agissait d'une femme de vingt et un ans entrée au service pour des phénomènes graves d'intoxication due aux trois injections du benzoate de mercure. Cette malade eut dans la suite une érythrodermie exfoliante généralisée, consécutive à cette intoxication. A son entrée, cette femme présentait quelques plaques muqueuses bucco-pharyngées. La réaction Bordet-Wassermann était alors positive. Elle fut soumise au traitement par le bismuth et reçut dix injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble à 2 centimètres cubes, soit 0 gr. 20 de produit actif par injection et 2 grammes en tout. Les injections ont été faites à trois

ou quatre jours d'intervalle. A la fin du traitement, la réaction de Bordet-Wassermann est devenue négative.

Une autre de nos malades présentait des accidents bucco-pharyngés et quelques syphilides papulo-hypertrophiques, de la région périnéale (Obs. VI). La réaction Bordet-Wassermann était positive. Nous fîmes le même traitement que dans le cas précédent. Tous les accidents étaient cicatrisés entre neuf et dix-sept jours après le début du traitement, mais la réaction de Bordet-Wassermann resta positive.

Sazerac et Levaditi ont observé un cas analogue. Il s'agissait d'une syphilis secondaire traitée par une série d'injections de tartro-bismuthate (1 gramme de produit actif). Ces auteurs ont vu les accidents se cicatriser, mais la réaction Bordet-Wassermann est restée positive.

Fournier et Guenot disent qu'aucun des malades traités pendant la période secondaire de la syphilis n'a eu la réaction Bordet-Wassermann négative après la première série de piqûres par les sels de bismuth. D'après ces auteurs, il est même de règle que la réaction Bordet-Wassermann reste complètement positive à la fin du premier mois de traitement par le bismuth; mais que, dès cette époque, la réaction peut marquer un fléchissement plus ou moins accentué. Ce fléchissement devient général dans la suite. Ces auteurs ont observé seize cas de syphilis secondaire traités au bismuth, qui ont été régulièrement suivis pendant au moins trois mois. Les résultats ont été les suivants :

Deux malades seulement ont conservé une réaction Bordet-Wassermann positive.

Chez sept malades, la réaction Bordet-Wassermann est devenue partiellement ou faiblement positive.

Chez les sept derniers, la réaction est devenue négative. Cette négation de la réaction Bordet-Wassermann a été observée : une fois dès le second mois ; deux fois dans le troisième ; deux fois dans le quatrième ; deux fois dans le cinquième.

Demelin a traité dix-huit malades à manifestations secondaires. Treize, parmi eux, présentaient la réaction Bordet-Wassermann positive et cinq autres une réaction partiellement positive. En moyenne, chaque malade a reçu 2 gr. 50 à 3 grammes de produit actif (tartro-bismuthate). Après trois à cinq mois d'observation, les résultats ont été les suivants :

Neuf malades ont eu la réaction Bordet-Wassermann négative et huit partiellement positive. Un autre a conservé la réaction positive ; ce malade a été aussi un arséno-résistant.

V. — *Action du traitement bismuthique sur la sérologie dans la syphilis tertiaire et dans la parasymphilis.*

On sait combien il est difficile de modifier la réaction de Bordet-Wassermann dans les cas de la syphilis tertiaire ou de parasymphilis. A cette période de la syphilis, la sérologie est favorablement influencée par le traitement bismuthique. Chez nos malades, nous avons observé des résultats sérologiques variables, comme le montrent les observations suivantes :

Nous avons traité un malade (Obs. VII) syphilitique de longue date qui, à son entrée au service, présentait des

symptômes caractéristiques du tabes et une réaction de Bordet-Wassermann positive dans le sang. Le malade reçut dix injections de tartro-bismuthate soluble. Dose totale : 2 grammes de produit actif. A la fin du traitement, la réaction de Bordet-Wassermann a été négative chez ce malade.

Un autre de nos malades, également tabétique, conservait (Obs. VIII) une réaction de Bordet-Wassermann positive, bien qu'il eût reçu plusieurs séries d'injections de novarseno-benzol et un assez grand nombre de piqûres des sels mercuriels. Ce malade fut soumis au traitement par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium en suspension huileuse. Après deux séries d'injections, la réaction Bordet-Wassermann est devenue négative. Dose totale : 4 gr. 20 de produit actif, administrée dans l'espace de quatre mois environ.

Les résultats sérologiques du traitement par les sels de bismuth n'ont pas toujours été aussi satisfaisants.

Chez une malade (Obs. X) présentant la paralysie du troisième paire et une réaction Bordet-Wassermann positive, la réaction sérologique n'a pas été modifiée par le traitement bismuthique. La malade avait reçu dix injections de tartro-bismuthate soluble. Dose totale : 2 grammes de produit actif. La réaction Bordet-Wassermann, fortement positive avant le traitement, n'a pas été atténuée par celui-ci.

Nous avons eu le même résultat négatif, au point de vue sérologique, chez un malade atteint d'une grosse leucoplasie linguale. Sa réaction Bordet-Wassermann, positive avant le traitement, n'a pas été modifiée par celui-ci (Obs. XII). Dose : 2 grammes de produit actif.

Il en est de même chez un de nos malades atteint de paralysie générale progressive. Dix injections. Dose totale : 2 grammes de produit actif.

Nous devons remarquer que ces malades n'ont pas reçu une quantité suffisante de sel bismuthique. Ils sont encore en cours de traitement qui, nous l'espérons, donnera des résultats sérologiques satisfaisants.

Des résultats analogues aux précédents ont été observés par les auteurs. Marie et Fourcade ont traité par le bismuth vingt cas de syphilis nerveuse, dix cas de paralysie générale, dix cas de syphilis des centres nerveux et de la moelle (gommes cérébrales, myélites transverses, artérites, etc.), ainsi que les états démentiels par syphilis cérébrale. Dans aucun de ces cas, la réaction Bordet-Wassermann n'a été modifiée dans le liquide céphalo-rachidien. Elle a été influencée d'une façon variable dans le sang.

Cinq malades atteints de la syphilis tertiaire ont été traités par Demelin, avec des résultats intéressants. Trois de ces malades avaient une réaction Bordet-Wassermann partiellement positive. A la fin du traitement, l'un d'eux avait une réaction presque complètement négative; chez les deux autres, l'intensité de réaction a diminué d'une façon très nette. Deux autres malades présentaient une réaction Bordet-Wassermann positive. Chez l'un, le traitement n'a pas changé la réaction; chez l'autre, cette dernière est devenue partiellement positive.

En résumé : L'étude de la réaction Bordet-Wassermann montre que l'action cicatrisante des sels de bismuth est accompagnée de modifications profondes, sérologiques.

Dans le cas du chancre syphilitique très récent, sans modi-

fication sérologique, le traitement par les sels de bismuth empêche la modification sérologique de se produire.

Dans le cas de la syphilis secondaire, il faut plusieurs séries d'injections pour modifier la réaction Bordet-Wassermann. Dans une proportion de 50 p. 100 environ, on arrive à rendre cette réaction négative après un traitement de trois à cinq mois. Dans la syphilis secondaire, l'action sur la réaction de Bordet-Wassermann, au cours du premier traitement, ne nous semble pas très considérable. (Cela s'observe d'ailleurs bien souvent avec les arséno-benzols.)

Dans la syphilis tertiaire et les affections parasymphilitiques, on peut observer des résultats sérologiques intéressants avec le traitement bismuthique. Actuellement, nous ne pouvons tirer aucune conclusion plus précise de l'étude de la réaction Bordet-Wassermann dans la syphilis tertiaire et les affections parasymphilitiques. En ce qui concerne cette réaction (R. W.) dans le liquide céphalo-rachidien, les sels de bismuth semblent se comporter à peu près comme l'arsenic et le mercure, c'est-à-dire que ces sels ne paraissent pas modifier d'une façon très nette la réaction Bordet-Wassermann dans le liquide céphalo-rachidien.

CHAPITRE III

Importance des sels de bismuth dans la prophylaxie sociale

Le bismuth a une importance considérable au point de vue de la prophylaxie sociale, en raison de son pouvoir préventif et surtout à cause de son action rapide sur les manifestations contagieuses de la syphilis. Rappelons que les injections des sels de bismuth déterminent une disparition des tréponèmes de la surface du chancre, dans un délai d'un à trois jours, rarement plus.

En ce qui concerne la cicatrisation de l'accident primaire elle est également rapide. On l'obtient en une à deux semaines en moyenne (Obs. I, II et III).

Les accidents secondaires sont vite influencés par les sels de bismuth. Parmi eux, ce sont les plaques muqueuses qui guérissent le plus rapidement. Elles disparaissent en quatre à neuf jours (Obs. IV et VI). Les syphilides secondaires guérissent en dix-sept à vingt jours (Obs. VI).

Nous voyons donc le pouvoir rapidement cicatrisant des sels de bismuth sur les accidents primaires et secondaires. Toutefois, il semble que ces accidents sont plus rapidement cicatrisés par les préparations arsenicales que par celles du bismuth. *Les sels de bismuth seraient inférieurs,*

jusqu'à nouvel ordre, aux arseno-benzols, au point de vue de la prophylaxie sociale. Il n'en est pas de même avec le mercure. Nous avons l'impression que le bismuth agit sur les lésions contagieuses de la syphilis plus rapidement que les sels mercuriels.

CHAPITRE IV

Les avantages de l'emploi des sels de bismuth dans le traitement de la syphilis

Les sels de bismuth peuvent être employés avec succès dans le traitement de la syphilis dans toutes ses formes. De plus, avec la médication bismuthique, nous possédons un moyen précieux pour agir sur les cas arseno ou mercuro-résistants, ainsi que sur les malades intolérants vis-à-vis du mercure ou de l'arsenic, ce qui constitue le principal avantage du traitement bismuthique. A l'appui de ce fait, nous citerons quelques observations cliniques qui le confirment.

Une de nos malades (Obs. V), avant son entrée à l'hôpital, fut traitée par des injections d'huile grise qui déterminèrent une stomatite grave. Lorsqu'elle entra au service, on la soumit au traitement arsenical. Elle présenta une érythrodermie exfoliante généralisée, à la suite de la troisième injection de novarsenobenzol. Etant donné cette intolérance vis-à-vis de l'arsenic, nous avons traité cette malade par le bismuth. La réaction Bordet-Wassermann, positive au début du traitement, est devenue négative après dix injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium. Dose totale du sel bismuthique : 2 grammes. Ce traitement fut bien supporté par la malade.

Une autre malade (Obs. IV), ayant des accidents bucco-

pharyngés, s'était présentée dans une clinique où la syphilis secondaire avait été diagnostiquée; la malade fut soumise au traitement par des injections mercurielles. A la suite de la troisième injection, cette malade présenta des signes d'intoxication grave, puis une érythrodermie exfoliante généralisée très intense. En raison de cette intolérance vis-à-vis du mercure, nous avons traité cette malade par les sels de bismuth. Nous lui avons fait dix injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble à 10 gr. 20 de sel par injection. Dose totale du produit actif : 2 grammes. La réaction de Bordet-Wassermann était faiblement positive avant le traitement par le bismuth; elle est devenue négative à la fin de celui-ci.

Donc, nous avons constaté que le bismuth agit bien sur les sujets qui ne tolèrent pas l'arsenic ou le mercure.

Avec les sels de bismuth, Nicolas a obtenu la guérison des accidents apparus deux ou trois semaines après la fin d'une cure novarseno-benzolique, chez des malades qui présentaient régulièrement des récives. Le même auteur, en employant les sels de bismuth, a observé la disparition rapide des accidents chez des malades intolérants aux arsenicaux (crises nitritoïdes répétées), et chez lesquels le mercure ne rendait pas suffisamment.

Guibert rapporte un cas d'arseno et d'hydrargyro-résistance.

Il s'agissait d'un malade porteur d'un accident primitif. La présence des tréponèmes a été vérifiée au microscope. Ce malade a été traité simultanément par des injections intra-veineuses d'arseno-benzol et avec de l'huile au calomel en injections intra-musculaires. Il a reçu 6 gr. 25 d'arseno-benzol.

Pendant toute la durée du traitement, au lieu d'une amélioration, on a constaté une aggravation progressive de la lésion, qui augmentait d'étendue. On essaya alors tous les traitements surajoutés: air chaud, balnéation chaude, etc., et cela sans aucun succès.

Enfin, sans grand enthousiasme, ce malade fut soumis au traitement par le tartro-bismuthate de sodium et de potassium. Au bout de la sixième injection de ce sel, on constata une amélioration très nette. La cicatrisation était complète après la huitième injection.

Ce cas montre une action évidente du bismuth là où l'injection de 6 gr. 25 d'arseno-benzol et le traitement mercuriel n'ont pas agi.

Tixier a rapporté l'observation très intéressante d'un enfant hérédo-syphilitique, âgé de douze ans. *Pendant quatre ans, cet enfant s'est montré rebelle à la thérapeutique mercurielle, arsenicale et iodurée.*

Lorsqu'on a commencé le traitement par les injections intra-musculaires de tartro-bismuthate, la lèvre supérieure était transformée en une plaie. L'état mental était lamentable. Le liquide céphalo-rachidien contenait une forte proportion d'albumine, la lymphocytose était importante. Dès la troisième injection de tartro-bismuthate, on observa une atténuation de tous ces symptômes; vers le milieu du traitement, ils étaient tous disparus, de même que la réaction albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien.

Tixier conclut à la remarquable efficacité du traitement par les sels bismuthiques.

On a publié le cas d'un sujet atteint de syphilis maligne précoce. Ce malade reçut une série de trente-six injections

de 0 gr. 02 de benzoate de mercure, sans qu'aucun amélioration se produise. Malgré ce traitement, et au cours même de celui-ci, le malade présenta de grands accidents ulcéreux trois mois après le début du traitement. Alors le malade fut soumis au traitement par le bismuth. La cicatrisation a été obtenue en vingt-huit jours, avec douze injections d'iodo-bismuthate de quinine (Azoulay).

Encore un cas de la syphilis maligne, où les accidents ont guéri par le bismuth, a été publié par Léri, Tzanck et Weissmann-Netter. Il s'agissait d'une malade âgée de quarante-huit ans, qui, quinze jours après l'apparition du chancre, présenta une éruption généralisée d'éléments pustuleux, croûteux et profondément ulcéreux. En même temps, la malade avait de la fièvre, anémie (2.300.000 globules rouges) et, comme dans la syphilis maligne précoce, rien aux muqueuses. Pas d'adénopathie généralisée. Inversement à ce que l'on observe dans la syphilis maligne précoce (et c'est là ce qui rend ce cas atypique), la réaction Bordet-Wassermann était déjà positive. Dans les éléments ulcéreux, on trouve, bien que difficilement, de rares tréponèmes.

« En six injections de 0 gr. 20 de quinio-bismuth parfaitement tolérées, à raison de deux par semaine, nous avons obtenu une cicatrisation de tous les éléments ; la fièvre est tombée immédiatement, et le chiffre des globules rouges est redevenu normal. Seule, la leucocytose polynucléaire a persisté. » (Léri, Tzanck et Weissmann-Netter).

Chez ce malade, un accident fut constaté. Pendant que guérissaient les accidents cutanés, est apparue une lésion à la langue. Elle siégeait au niveau du tiers posté-

rieur et s'étendait jusqu'au V lingual. C'était une plaque jaune crème d'aspect vernissé, limitée par des bords nets.

En présence de cet accident, on pouvait penser à une glossite toxique due au bismuth, bien qu'il n'y eût, comme signe d'imprégnation, qu'un léger liseré gingival. Cette glossite a guéri, bien que le traitement bismuthique fût continué, ce qui prouve qu'elle n'était pas imputable au bismuth.

Lés cas d'intolérance ou de résistance à l'arsenic ou au mercure ne constituent pas la seule indication de l'emploi des sels de bismuth. Il nous semble que le bismuth, à lui seul, peut être employé avec succès dans toutes les périodes de la syphilis.

Dans un cas de syphilis primaire datant de huit jours et traité par le tartro-bismuthate soluble (Obs. I), nous n'avons observé aucun accident secondaire pendant plus de trois mois d'observation. Chez ce malade, la réaction Bordet-Wassermann, négative au début, est demeurée telle. Il en est de même dans le cas relaté dans l'observation II. Aucun des malades que Demelin a traités pour un accident primaire n'a présenté, dans la suite, des accidents secondaires. D'autre part, nous avons vu que les sels de bismuth possèdent une action rapidement cicatrisante sur les lésions ouvertes, contagieuses de la syphilis. Ces faits montrent que, dans la thérapeutique de la syphilis, le bismuth n'est pas seulement un médicament de substitution.

Les sels bismuthiques ont d'autres avantages encore. Ainsi, par exemple, en ce qui concerne les accidents graves, l'emploi des sels de bismuth présente l'avantage de nous donner une tranquillité que les préparations arsenicales

nous refusent. On connaît les accidents que ces dernières peuvent provoquer : crise nitritoïde, apoplexie séreuse, érythrodermie exfoliante, ictère post-arseno-benzolique. Certains de ces accidents sont mortels, et ce n'est pas toujours sans quelques appréhensions que l'on fait une injection intraveineuse d'arseno-benzol. En effet, avant la guerre, on a établi, en France, un bilan de plus de cinq cents cas de mort à la suite des injections intra-veineuses arsenicales. C'est pourquoi on a actuellement une tendance à éviter la voie intra-veineuse, en ce qui concerne l'administration de ce médicament. Cependant, Milian a signalé que les injections sous-cutanées d'arseno-benzol peuvent donner lieu à des accidents analogues à ceux que l'on observe à la suite des intra-veineuses. Il semble donc que la voie intra-musculaire, qui est plus facile et moins dangereuse, deviendra une méthode de choix pour les injections arsenicales.

Le bismuth ne provoque jamais d'accidents graves comme la crise nitritoïde. Les accidents plus ou moins éloignés de la médication arsenicale, que l'on observe parfois (érythrodermie, ictère post-arseno-benzolique), nous semblent beaucoup plus graves que les accidents dus à l'intoxication par les sels de bismuth.

Si l'action curative des arseno-benzols est plus puissante que celle des préparations bismuthées, il nous semble que le danger que présentent ces deux médications ne peut pas être comparé, étant donné que le seul inconvénient réel de la médication bismuthée, la stomatite, est le plus souvent légère, et peut être évitée dans la majorité des cas. On ne peut pas en dire autant des accidents dus à l'arseno-benzol.

En ce qui concerne le mercure, le bismuth a, sur lui, l'avantage de se montrer plus rapidement actif vis-à-vis des accidents contagieux de la syphilis; par conséquent, le bismuth lui est supérieur au point de vue de la prophylaxie sociale.

Les faits qui précèdent montrent d'une façon évidente :

a) Les avantages du traitement par les sels de bismuth dans le cas d'intolérance vis-à-vis de la thérapeutique mercurielle ou arsenicale;

b) L'action énergique du traitement bismuthique dans les cas de résistance au mercure, l'arsenic ou l'iode;

c) L'action également très favorable sur la syphilis maligne précoce. On sait que cette dernière n'est presque pas influencée par le mercure.

Actuellement, les cas d'intolérance ou de résistance à la thérapeutique mercurielle, arsenicale ou iodée constituent la principale indication et un des principaux avantages de l'emploi des sels de bismuth.

En ce qui concerne les accidents pouvant survenir à la suite de l'emploi des sels de bismuth, on peut dire que cette médication donne une tranquillité que les arsenicaux nous refusent.

CHAPITRE V

Inconvénients du traitement bismuthé

ACCIDENTS POUVANT ÊTRE OBSERVÉS A LA SUITE DES INJECTIONS DES SELS DE BISMUTH

Chez les malades traités par les sels de bismuth, on n'observe qu'exceptionnellement une réaction générale.

Les accidents que ces sels déterminent assez souvent peuvent être divisés en deux groupes :

I. — Les accidents locaux ;

II. — Les accidents pouvant survenir au niveau de la muqueuse buccale (liséré gingival, gingivite, stomatite).

I. — *Les accidents locaux.*

Les accidents locaux tiennent à l'injection elle-même.

Généralement, les injections de sels de bismuth sont bien tolérées, à conditions qu'elles soient faites avec toutes les précautions que nous avons exposées dans le chapitre concernant la technique de ces injections. Malgré cela, on peut observer chez certains malades une douleur assez vive, qui parfois peut durer un à deux jours après l'injection.

Le plus souvent, cette douleur n'apparaît pas immédiatement après l'injection, mais au bout de quelques heures, parfois dix à vingt heures après l'injection, lorsque com-

mence effectivement l'assimilation organique du médicament administré sous forme de sel insoluble.

La douleur locale est due pour une part à la nature chimique du sel injecté; elle peut aussi, dans certains cas, être consécutive à la technique de l'injection, c'est ce qui se produit par exemple lorsque l'aiguille bave quand on la retire. L'injection sera alors douloureuse, parce qu'une partie de sel bismuthé restera sur le trajet de l'aiguille dans le tissu cellulaire sous-cutané. Il est facile de remédier à cet inconvénient, en injectant avec la seringue un peu d'air dans l'aiguille, avant de la retirer.

Parfois, en plus de la douleur, on peut voir se produire une réaction locale assez intense. L'endroit où l'injection a été faite est alors rouge et tuméfié. En dehors des cas où cela est dû à l'insuffisance des mesures d'asepsie, on peut observer cette réaction locale :

a) Chez les malades dont l'injection a été faite trop superficiellement;

b) Chez ceux qui, immédiatement après la piqure, ont marché pendant plus ou moins longtemps.

Dans ce dernier cas, le sel bismuthique injecté reflue probablement le long du trajet de l'injection dans la couche superficielle, sous-cutanée, ce qui détermine la douleur et la réaction locale inflammatoire. La réaction locale est rare chez les malades qui ont pu rester couchés pendant les quelques heures qu'ils ont suivi l'injection.

Chez les malades que nous avons traités par les sels de bismuth, nous n'avons observé aucun accident local sérieux.

Dans la grande majorité des cas, les accidents locaux (rougeur, tuméfaction) consécutifs aux injections des sels

de bismuth sont peu importants et ne gênent pas le traitement. Ils disparaissent en quelques jours, surtout si l'on prend le soin de faire des applications humides chaudes, au niveau de la zone enflammée.

La production des kystes contenant un liquide filant et huileux, et se formant à l'endroit de l'injection, a été signalée par les auteurs (Fournier et Guenot, Carle); mais c'est un accident rare. L'enkystement local des sels insolubles dans le muscle paraît susceptible de donner lieu à une résorption en masse, ce qui peut provoquer une intoxication.

Tous les auteurs ne sont pas d'accord en ce qui concerne l'importance des accidents consécutifs aux injections des sels de bismuth. Carle, par exemple, dit ne pas pouvoir confirmer les résultats obtenus par les autres auteurs à l'aide des sels bismuthés dans le traitement de la syphilis. Cet auteur trouve qu'un gros obstacle à cette médication, c'est la douleur locale intense et tenace. Sur dix malades traités avec le tartro-bismuthate de Na et de K en suspension huileuse (sel insoluble), deux seulement ont consenti à recevoir les dix injections nécessaires dosées à 0 gr. 30 de produit actif. En raison de la douleur locale, l'auteur pense « que le secret de la maladie est difficile à garder, lorsque le sujet se voit obligé, à la suite d'une injection, de se coucher sous le vague prétexte de sciatique ou de lumbago. Renouvelés tous les trois jours, ces incidents finissent par intriguer la famille, de façon gênante pour le malade ».

En se basant sur les accidents observés au cours de traitement par le bismuth (douleur locale, stomatite), Carle conclut que la médication bismuthique ne compense pas ses inconvénients par des résultats très remarquables;

mais, malgré cela, il dit « que les résultats sont bons, mais rien de plus ».

A la suite des injections intra-musculaires des sels bismuthés, nous n'avons pas observé de douleurs locales aussi fortes que celles signalées par Carle. Nous avons l'impression que, chez les malades que nous avons traités, ces douleurs étaient loin d'être insupportables.

En résumé : Les accidents locaux, pouvant survenir à la suite des injections des sels bismuthés, nous semblent peu importants.

Accidents pouvant survenir au niveau de la muqueuse buccale, à la suite de traitement par les sels de bismuth.

(Stomatite bismuthique).

HISTORIQUE.

On peut dire qu'en général les sels de bismuth sont bien tolérés par les malades. Dans certains cas, les injections de ces sels à doses élevées et suffisamment répétées peuvent donner lieu à des accidents, parmi lesquels il en est un qui paraît assez fréquent : c'est la stomatite bismuthique.

La stomatite bismuthique n'est pas nouvelle. Elle a déjà été observée bien avant que le bismuth n'ait été introduit dans la thérapeutique de la syphilis ; mais c'était alors au cours des applications locales de bismuth sur les plaies ou à la suite de son ingestion dans le traitement des maladies du tube digestif. Déjà, en 1882, Kocher a rapporté quelques observations, où l'emploi de bismuth dans les pansements des plaies avait déterminé des phénomènes inflammatoires du côté des gencives, avec la pigmentation

de la muqueuse. Un peu plus tard, en 1883, Petersen a publié un cas d'intoxication par le bismuth où il observa, du côté de la muqueuse buccale, les phénomènes déjà signalés par Köcher.

En 1886, Dalché signala un cas de stomatite survenue à la suite des pansements au sous-nitrate de bismuth.

De nombreux auteurs : Orfila, Steinfeld, Meyer, Gauthier, Lusinger, Marti et Mory, Balzer et autres, ont étudié la toxicité des sels solubles de bismuth et ont observé des stomatites à la suite d'administration de ces sels.

Les sels insolubles de bismuth ne sont pas considérés comme toxiques, lorsqu'ils sont introduits par la voie buccale, n'étant pas absorbés, sauf jusqu'à un certain point, dans le cas où la muqueuse gastrique est ulcérée. Dalché et Villejean ont montré que les sels bismuthiques insolubles peuvent être absorbés, sans qu'il y ait une ulcération de la muqueuse gastrique. Dans ce cas, l'absorption serait due à la solubilisation de ces sels en présence de colibacille. Gérard et Daumic, Chassevant, ont montré que cette solubilisation pouvait avoir lieu en présence d'acide lactique, citrique ou d'acide tartrique. Donc, dans certains cas exceptionnels, l'ingestion des sels bismuthiques insolubles pourrait produire une intoxication.

En 1887, Dalché et Villejean ont démontré expérimentalement, sur le chien, qu'en application locale sur les plaies, le sous-nitrate de bismuth était susceptible de provoquer une stomatite intense.

Balzer, en 1889, a fait des expériences sur la toxicité du bismuth. Ces expériences ont été instituées « dans le but d'étudier les effets locaux et généraux des préparations solubles et insolubles de bismuth, avant de les employer

dans le traitement de certaines maladies, et *notamment de la syphilis* ». Dans ces expériences, Balzer s'est servi d'une solution concentrée de citrate de bismuth et d'ammoniaque qui contenait 2 centigrammes de bismuth métallique par centimètre cube, ainsi que de l'oxyde de bismuth en suspension dans de l'huile de vaseline, à la dose de 0 gr. 10 par centimètre cube. Les résultats de ces expériences ont été les suivants : un chien de 4.900 gr. reçoit une injection de 7 emc. de solution de citrate de bismuth ammoniacal, soit 14 centigrammes de bismuth métallique. Le lendemain de l'injection, sur le rebord alvéolaire et dans le repli labio-gingival, on constate une série de plaques jaunes verdâtres, peu douloureuses. Deux jours après l'injection, l'animal succombe.

Dans un autre cas, Balzer observa plusieurs plaques de sphacèle sur les gencives, le lendemain d'une injection de 2 centigrammes de bismuth. Il n'y avait pas de gonflement des gencives, ni de réaction locale inflammatoire. Ces accidents ont guéri par l'arrêt des injections.

Donc, les injections de doses faibles de citrate de bismuth et d'ammoniaque peuvent déterminer, chez le chien, des sphacèles au niveau des gencives. La stomatite bismuthique est en quelque sorte primitive. Elle survient sans que son apparition soit précédée de rougeur et de tuméfaction de la muqueuse buccale (Balzer). A la suite de ces expériences, l'auteur conclut que « les tentatives thérapeutiques chez l'homme ne pourront être faites qu'avec une extrême prudence et avec des interruptions fréquentes, surtout à cause de la soudaineté des phénomènes d'intoxication, et plus spécialement de la stomatite ».

Bien que les expériences faites par Balzer n'aient pas

abouti à des résultats pratiques, il convient de rendre hommage à la clairvoyance clinique dont elles témoignent.

* * *

Depuis que le bismuth a été introduit dans la thérapeutique de la syphilis (1921), on a observé un nombre assez élevé de stomatites bismuthiques. Elles furent étudiées par plusieurs auteurs: Fournier et Guenot, Milian et Perrin, Azoulay, Demelin, etc.

Nous allons exposer cette question, en ayant en vue surtout la stomatite due aux injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium insoluble ou soluble.

Etiologie de la stomatite bismuthique.

La stomatite bismuthique est le premier signe d'intoxication de l'organisme par le bismuth. Cette stomatite est conditionnée:

- a) Par les doses du médicament employées;
- b) Par l'état antérieur de la bouche et des dents.

a) Influence des doses du sel de bismuth sur l'apparition de stomatite.

Les doses du sel de bismuth susceptibles de provoquer la stomatite sont variables. Une dose totale de tartro-bismuthate de 3 grammes de produit actif, injectée à raison de 0 gr. 20 tous les trois ou quatre jours, ne produit presque jamais la stomatite ulcéreuse. Par contre, l'injec-

tion d'une dose de 0 gr. 50, en une fois, la produit à coup sûr (Azoulay).

Parmi les malades que nous avons traités au bismuth, nous n'avons observé qu'un seul cas de stomatite ulcéreuse localisée, d'ailleurs peu grave (Obs. VIII). Ce malade avait déjà reçu une dose totale de 3 grammes de produit actif (tartro-bismuthate insoluble), et la stomatite est survenue au cours d'une deuxième série de piqûres qu'on lui a commencées après un mois de repos. Dans cette deuxième série, les injections ont été faites tous les sept jours environ, à raison de 0 gr. 20 de produit actif par injection. La stomatite est survenue après la sixième piqûre. Nous croyons que c'est un cas très rare. En même temps, il y avait chez ce malade une légère albuminurie. Nous avons cessé les injections et, en quelques jours, tout est rentré dans l'ordre.

Milian et Perrin ont traité trente malades par le tartro-bismuthate de Na et de K insoluble. Les injections à une dose moyenne de 0 gr. 20 ont été faites tous les deux jours. Le nombre d'injections a varié de dix à vingt. A ces doses, les auteurs ont observé la stomatite avec une fréquence très grande. Chez ces malades on a constaté :

Le liséré gingival dans une proportion de 100 %;

Le liséré gingival avec gingivite dans 47 % des cas;

Taches pigmentaires dans 56 % des cas;

Ulcérations circonscrites dans 30 % des cas;

Stomatite diffusé dans 6 % des cas.

Dans une deuxième série, portant sur vingt malades, les auteurs ont administré la même dose de 0 gr. 20 de produit actif (tartro-bismuthate de Na et de K), mais à des intervalles plus éloignés, tous les trois jours, et on a

constaté qu'à ces doses les lésions étaient moins fréquentes. Le pourcentage a été le suivant :

- Lisére gingival dans 95 % des cas ;
- Lisére avec gingivite dans 25 % des cas ;
- Taches pigmentaires dans 40 % des cas ;
- Ulcérations circonscrites dans 10 % des cas ;
- Stomatite diffuse, néant.

Les résultats que nous venons de citer sont meilleurs que ceux obtenus par Hudelo, Bordet et Boulanger. Ces auteurs ont observé cinq stomatites ulcéreuses sur quatorze malades traités, soit 30 % des cas, ce qui est une proportion impressionnante. Comme dose de bismuth, ces malades avaient reçu 0 gr. 20 à 0 gr. 30 de produit actif tous les trois jours. Dans ces conditions, le début de la stomatite ulcéreuse a été observé :

Après la deuxième injection, dans.....	2 cas.
— troisième —	1 —
— septième —	1 —
— neuvième —	1 —

Dans ces cas, la fréquence de stomatite est due à ce que, pour les doses utilisées, les injections ont été faites à des intervalles assez rapprochés. D'autre part, il ne faut pas oublier que ces stomatites ont été observées dans le milieu hospitalier, c'est-à-dire là où leur apparition a été favorisée par le fait que, dans ce milieu, les malades se présentent très souvent avec un état défectueux des dents. Egalement, les soins hygiéniques de la bouche laissent bien souvent à désirer.

En résumé : Ce n'est pas seulement la dose de bismuth administrée qui joue un rôle très important dans l'étiologie

de la stomatite, c'est aussi le rythme de cette administration.

b) Influence de l'état antérieur de la bouche et des dents sur l'apparition de la stomatite bismuthique.

En plus des doses administrées et du rythme de cette administration, l'apparition de la stomatite bismuthique est conditionnée par l'état antérieur de la bouche et des dents. Cet état est un facteur très important dans l'étiologie de la stomatite bismuthique, et cette dernière est fréquente chez les malades dont les dents sont cariées. Cela ne veut pas dire que la stomatite ulcéreuse ne peut pas survenir chez des sujets dont les dents sont en parfait état.

La localisation de la stomatite bismuthique est presque toujours en rapport avec les lésions dentaires. Il y a donc, à ce point de vue, une analogie entre la stomatite bismuthique et la stomatite mercurielle.

Evolution de la stomatite bismuthique.

L'évolution de la stomatite bismuthique peut être divisée en deux parties :

a) Phase d'imprégnation de la muqueuse buccale par le dépôt de bismuth;

b) Phase inflammatoire avec ou sans ulcération de la muqueuse buccale.

I. — PHASE D'IMPRÉGNATION DE LA MUQUEUSE BUCCALE PAR LE DÉPÔT DE BISMUTH

Cette phase peut se traduire cliniquement, soit par la formation d'un liséré gingival, soit par la formation des pigmentations circonscrites.

Le liséré gingival. — Si la pigmentation due au dépôt de bismuth siège le long du bord libre des gencives, elle est désignée sous le nom de liséré gingival. Il se présente sous forme d'un mince filet courant le long du collet des dents et les entourant d'un cadre gris bleuté. Il rappelle le liséré de Burton, observé dans le saturnisme; mais ce dernier est généralement plus accusé.

Le plus souvent, le liséré débute à la gencive inférieure, puis se propage vers les canines et les molaires. Généralement ce liséré est très mince et n'atteint un diamètre de trois à quatre millimètres que dans les cas sérieux ou au niveau des dents cariées.

La date d'apparition du liséré gingival est variable. Elle est postérieure au passage de bismuth dans la salive, qui se montre au bout de vingt-deux heures pour les sels solubles et au bout de vingt-quatre heures pour les sels insolubles (Azoulay). Dans certains cas rares, le liséré peut apparaître le lendemain de l'injection de 0 gr. 20 de bismuth. Milian et Perrin ont observé son apparition constante au bout de la dixième ou de la douzième injection de tartro-bismuthate de Na et de K, mais parfois aussi après la troisième.

Chez les malades que nous avons traités, il y a eu appa-

lition du liséré gingival dans 100 p. 100 des cas. Nous n'avons observé après la quatrième injection au plus tôt et après la neuvième au plus tard.

On a signalé des cas où le liséré gingival a complètement manqué.

En ce qui concerne l'évolution du liséré gingival, elle varie suivant les cas. Il persiste pendant la durée du traitement et s'efface plus ou moins lentement après. Chez certains malades, le liséré disparaît en quelques jours. Un des malades (Obs. VIII) a conservé ce liséré à peu près un mois après la dernière injection de tartro-bismuthate de Na et de K insoluble.

Pigmentations circonscrites. — Comme le liséré gingival, les taches pigmentaires circonscrites constituent un signe initial d'imprégnation de l'organisme par le bismuth. Elles sont dues au dépôt de ce métal dans la muqueuse buccale. Cliniquement, ce dépôt se traduit par des taches plus ou moins punctiformes, d'un bleu grisâtre. Elles peuvent siéger sur les gencives, la muqueuse de la joue, la voûte, la langue, les amygdales et sur les lèvres.

Les dimensions des taches pigmentaires dues au bismuth peuvent atteindre les dimensions d'une pièce de deux francs (Milian). A la langue et à la région sublinguale, les pigmentations sont généralement punctiformes; elles sont presque toujours aussi petites qu'une tête d'épingle et siègent surtout sur les bords de la langue.

La forme de ces pigmentations est plus ou moins irrégulière. Leur couleur est bleu foncé, grisâtre et parfois noire.

Date d'apparition. — Presque toujours, les taches pig-

mentaires s'observent à la suite du liséré gingival. Elles ne le précèdent qu'exceptionnellement (Milian).

Chez un malade (Obs. III), nous avons constaté la présence de quelques taches pigmentaires très petites en regard des dernières molaires. Ces taches sont survenues après la dixième injection de tartro-bismuthate, alors que le malade présentait un liséré gingival à la septième injection.

L'évolution des taches pigmentaires est analogue à celle du liséré gingival, c'est-à-dire ces pigmentations disparaissent assez vite après arrêt du traitement.

Leur disparition est parfois plus rapide que celle du liséré gingival.

Diagnostic différentiel. — Les taches pigmentaires dues à l'imprégnation de la muqueuse buccale par le bismuth peuvent ressembler, jusqu'à un certain point, aux taches que l'on observe chez les sujets atteints de la maladie d'Addison. Les antécédents et l'évolution de ces taches rendent l'erreur impossible.

II. — PHASE INFLAMMATOIRE DE LA STOMATITE BISMUTHIQUE AVEC OU SANS ULCÉRATION DE LA MUQUEUSE BUCCALE.

Cette phase comprend :

- a) La gingivite;
- b) La stomatite ulcéreuse.

a) La gingivite.

Comme le nom l'indique, c'est une inflammation des gencives. Elle se traduit d'abord par une gêne fonction-

nelle, parce que la gencive devient douloureuse sur une étendue plus ou moins grande, d'où la difficulté de mastication.

Localement, au niveau de la zone enflammée et imprégnée par le bismuth, on constate que la muqueuse gingivale est rouge, tuméfiée, douloureuse à la pression. Elle est parfois recouverte d'un léger enduit opalin (Milian).

La gingivite siège de préférence au niveau des lésions dentaires. Si ces dernières sont très accentuées, elles peuvent donner lieu à une gingivite généralisée.

Sauf dans les cas graves, on n'observe pas d'exagération de la sécrétion salivaire au cours de la gingivite.

L'haleine est désagréable, mais moins que dans la stomatite mercurielle.

La réaction ganglionnaire est plus ou moins intense, suivant les cas.

On a signalé la fréquence des troubles digestifs au cours de la gingivite généralisée. Parfois, on a observé des phénomènes généraux : une température de 37° à 38°, courbature légère, etc. Ces incidents sont rares et transitoires (Milian).

En ce qui concerne la date d'apparition de la gingivite, elle est tantôt précoce, tantôt tardive. Elle est toujours en rapport avec les lésions dentaires.

L'évolution de la gingivite est bénigne, si le traitement est interrompu à temps, sinon il y a évolution vers la stomatite ulcéreuse.

La gingivite guérit au bout de cinq à huit jours.

Le traitement ne devrait être repris qu'une fois l'inflammation disparue.

b) La stomatite ulcéreuse.

C'est une inflammation de la muqueuse buccale avec ulcération. Cette stomatite peut être :

- a) Localisée;
- b) Généralisée moyenne;
- c) Diffuse grave.

LA STOMATITE ULCÉREUSE LOCALISÉE est caractérisée cliniquement par une ulcération peu étendue et par la douleur. Cette ulcération est toujours entourée d'une zone bleuâtre, plus ou moins pigmentée, due au dépôt de bismuth, et son centre est recouvert d'un enduit grisâtre, qui peut ressembler à une fausse membrane de la diphthérie. L'ulcération est toujours superficielle (Milian et Perrin). L'hémorragie est rare au niveau de la lésion. La muqueuse buccale, située autour de la lésion, ne présente aucune réaction inflammatoire.

Le ptyalisme et la fétidité de l'haleine sont rares, surtout dans la période initiale de la stomatite bismuthique. Ces deux signes, d'ailleurs peu prononcés, ne s'observent que dans le cas de stomatite intense, et c'est un caractère important qui permet le diagnostic différentiel avec la stomatite mercurielle. La réaction ganglionnaire est modérée dans la stomatite ulcéreuse localisée. Les troubles fonctionnels sont d'intensité variable, suivant la localisation des lésions et leur étendue.

Les troubles généraux manquent le plus souvent au cours de la stomatite bismuthique partielle ou sont peu marqués, tout au plus constate-t-on un peu de courbature. La température, qui est exceptionnelle, est peu élevée. Dans certains cas, on peut observer des troubles gastriques

légers. L'albuminurie est rare. Nous en avons constaté des traces chez un de nos malades (Obs. VIII). Il n'y a pas de cylindrurie. Le taux de l'urée dans le sang ne monte pas au-dessus de 0 gr. 40 par litre (Azoulay). Il n'y a pas de signes d'insuffisance hépatique.

Date d'apparition de stomatite. — La stomatite apparaît à des périodes variables. Tantôt elle est précoce et survient après la cinquième ou sixième injection, tantôt, par contre, on peut l'observer plusieurs jours après l'arrêt du traitement. On l'a vu se produire neuf jours après la dix-septième injection (Milian et Perrin). Nous avons observé une stomatite ulcéreuse localisée chez un de nos malades (Obs. VIII). Elle est survenue après la sixième injection de tartro-bimuthate insoluble à 0 gr. 20, bien que les injections aient été faites à sept jours d'intervalle environ (le malade étant empêché de venir plus souvent à la clinique).

Début de stomatite. — Généralement, le début de stomatite est brusque. Il peut ne pas être précédé de phénomènes inflammatoires. Ce fait a été déjà observé par Balzer, qui avait expérimentalement constaté la soudaineté de l'apparition de la stomatite bismuthique.

Localisation de stomatite. — En ce qui concerne les localisations de la stomatite bismuthique, on peut dire qu'elles sont les mêmes que les localisations pigmentaires. On peut les observer par ordre de fréquence, sur la muqueuse jugale, surtout en regard des dernières molaires inférieures, les bords de la langue, les amygdales, plus rarement sur la voûte palatine et la gencive (Milian et Perrin).

L'évolution de stomatite. — La stomatite ulcéreuse

localisée ou partielle, évolue d'une façon variable suivant que l'on arrête ou non les injections de bismuth et suivant les soins locaux. Dans le cas où le traitement est arrêté, la guérison survient en six à dix jours en moyenne. C'est le cas de notre malade (Obs. VIII). Le processus ulcéreux n'est pas toujours enrayé par l'arrêt du traitement. On a vu de nouvelles ulcérations apparaître un temps plus ou moins long après que le malade est mis au repos.

b) STOMATITE GÉNÉRALISÉE MOYENNE. — Dans la stomatite généralisée moyenne, les lésions présentent les mêmes caractères que ceux que l'on observe dans la stomatite localisée, avec cette différence que les lésions sont plus étendues. La douleur locale est assez vive. La gêne fonctionnelle est plus prononcée que dans la stomatite localisée. En ce qui concerne la salivation et la fétidité d'haleine, elles sont peu marquées, de même que les troubles généraux. La température ne dépasse pas 38°.

Début. — La stomatite généralisée moyenne peut apparaître :

- a) Soit à la suite d'une stomatite localisée;
- b) Soit d'emblée.

C'est le premier mode d'apparition qui est le plus fréquent.

Guérison. — La stomatite généralisée moyenne guérit par arrêt du traitement en dix ou douze jours.

c) LA STOMATITE DIFFUSE GRAVE est exceptionnelle. Elles ne survient que chez des malades dont les dents sont en très mauvais état et auxquels on a fait des injections aux doses trop élevées ou à des intervalles trop rapprochés.

La stomatite diffuse grave peut survenir soit d'emblée, ce qui est très rare, soit à la suite d'une stomatite généralisée moyenne.

Cliniquement, la stomatite diffuse grave se rapproche de la stomatite mercurielle. La muqueuse buccale est sanieuse, ulcérée, sphacélique sur une large étendue. La langue présente un état saburral très marqué, ses bords sont ulcérés et portent l'empreinte des arcades dentaires (Milian et Perrin). Il existe du ptyalisme et de la fétidité d'haleine. Les troubles fonctionnels sont très accusés : douleur, gêne de la mastication, de la déglutition et parfois même de la parole. Des hémorragies en nappe peuvent se produire.

Les lésions semblent prédominer d'un seul côté, celui où le malade se couche.

Dans la stomatite diffuse grave, le diagnostic différentiel est à faire avec : stomatite mercurielle, plaques muqueuses syphilitiques, les ulcérations d'origine dentaires, angine de Vincent, diphtérie, aphtes. Il n'y a guère que la stomatite mercurielle qui pourrait prêter à la confusion. Le diagnostic est facile. Il est basé sur les antécédents et sur les caractères objectifs de la lésion. Contrairement à la stomatite mercurielle, la stomatite bismuthique s'amende rapidement, si l'on suspend le traitement.

La guérison s'observe toujours en quinze à vingt jours (Milian et Perrin).

Pathogénie de la stomatite bismuthique. — L'agent causal de la stomatite bismuthique est surtout l'association fusospirillaire de Vincent. Il y a plusieurs théories émises pour expliquer comment le bismuth, introduit dans l'or-

ganisme, détermine la stomatite. Pour les uns, la stomatite serait due à l'action toxique que le bismuth, éliminé par les glandes salivaires, exerce sur la muqueuse buccale. Si cette théorie est exacte, il serait difficile d'expliquer pourquoi le bismuth, appliqué localement, améliore la stomatite.

La théorie mécanique veut expliquer la stomatite par la production de petites embolies métalliques, au niveau des capillaires de la muqueuse buccale. Ces embolies détermineraient la nécrose. L'examen anatomo-pathologique ne confirme pas cette théorie.

La théorie infectieuse semble la plus vraisemblable. D'après elle, la stomatite bismuthique est due à ce que le bismuth, en s'éliminant par la salive, trouble profondément le rôle des phagocytes du milieu buccal. Il en résulte alors une exaltation de la virulence des microbes banaux, déterminant des altérations sur une muqueuse buccale déjà affaiblie. Dans un stade plus avancé, il y a apparition de l'association fuso-spirillaire et ulcération de cette muqueuse.

Donc, au point de vue pathogénique, la stomatite bismuthique est d'origine infectieuse. L'intoxication par le bismuth explique son étiologie, quand à la cause occasionnelle de cette stomatite, elle est constituée par un mauvais état des dents.

Anatomie pathologique de la stomatite bismuthique. — Les coupes prélevées à l'occasion des soins dentaires ont été étudiées par le professeur Letulle. A la période d'imprégnation des gencives, ces coupes montrent :

« Du côté externe, des grains amorphes de sulfure de

bismuth, qui tranchent en noir sur le reste de la coupe et qui se logent dans la partie superficielle du chorion de la muqueuse, dans les pointes des corps papillaires. Les grains paraissent fichés dans les cellules fixes du chorion et autour de celles-ci. Ils se présentent sous forme de paquets, qui se groupent en îlot dans la papille. Certains vaisseaux ont leurs parois tatouées par une vraie couche de sulfure de bismuth, et autour de ces vaisseaux à endothélium imprégné, les dépôts noirs de bismuth sont encore plus abondants. Les vaisseaux sont donc bien la voie d'apport. L'épithélium de revêtement est intact; le bismuth ne le traverse pas, il ne l'imprègne pas; arrêté comme par une barrière par le corps muqueux de Malpighi, il forme en dedans de lui une imprégnation linéaire ».

« Le côté dentaire de la gencive offre un plus grand intérêt. Cette partie est irritée. On y trouve des geodes épithéliales remplies de polynucléaires et de grains de sulfure de bismuth, qui ont quitté le tissu conjonctif et semblent sortir. De ce côté, on note également une quantité plus grande de bismuth, les cellules conjonctives en sont imprégnées au point d'en être méconnaissables. Les capillaires sont aussi imprégnés de bismuth. L'examen de ces coupes de gencives imprégnées montrent bien :

« a) Que la voie d'apport est bien la voie sanguine, comme on pouvait s'en douter;

« b) Que l'élimination du bismuth se fait du côté dentaire de la gencive, alors que le côté externe de celle-ci, recouvert de l'épaisse couche épithéliale, ne laisse rien filtrer. »

« *Période d'ulcération de la stomatite. Moyenne partielle.*
— Celle-ci atteint l'épithélium et le chorion qui se trouve

assez profondément entamé. L'ulcération est constituée, à sa partie superficielle, par une substance sur laquelle flottent des microbes, des polynucléaires et des débris cellulaires. La surface de l'ulcération, elle-même, est recouverte d'une substance fibrinoïde *nécrotique* caractéristique, avec des fibrilles de fibrines très brillantes, limitant des petites loges où s'accumulent des polynucléaires en voie de mortification. Les vaisseaux qui bordent cette couche fibrinoïde sont larges, distendus et mortifiés eux-mêmes. Il n'est pas rare d'en trouver tatoués par du sulfure de bismuth. Au-dessous de cette fausse membrane, la gangue conjonctive apparaît bourrée d'éléments conjonctifs en voie de prolifération, ainsi que les vaisseaux : zone de réaction inflammatoire. Dans les corps papillaires intacts, bordant l'ulcération, on voit l'aspect typique du liséré de sulfure de bismuth en tache ou en bande autour des lésions.»

Flore microbienne dans la stomatite bismuthique. — L'examen des frottis au niveau des ulcérations et de la gingivite a montré, dans les premiers jours, une flore microbienne extrêmement riche, où prédomine l'association fuso-spirillaire. En même temps que cette symbiose, on trouve les saprophytes habituels de la cavité buccale et un bacille dont les caractères rappellent ceux de *perfringens*. La symbiose fuso-spirillaire n'est que passagère et ne tarde pas à disparaître. La flore microbienne diminue rapidement, à mesure que l'ulcération se cicatrise, et vers la fin de son évolution, on ne trouve que de rares cocci et des bacilles isolés (Milian et Perrin).

Traitement de la stomatite bismuthique. — Le traitement

de la stomatite bismuthique peut être envisagé au double point de vue :

- a) Traitement préventif;
- b) Traitement curatif.

Le traitement préventif consiste à mettre la bouche en bon état avant de commencer les injections des sels bismuthiques. Donc, il faut soigner les dents malades, extirper les chicots, etc. Pendant le traitement : l'hygiène buccale. Brosser les dents plusieurs fois par jour. Pour cela, on pourrait employer une poudre dentifrice à base de perborate de sodium (20%). Laver la bouche avec une solution de chlorate de potasse. Avant chaque injection nouvelle, examiner l'état de la bouche et surtout le rebord gingival des incisives inférieures, où débute le plus souvent le liséré gingival bismuthique. En cas d'apparition de ce liséré, il serait préférable de diminuer les doses ou de les espacer, si les dents sont en mauvais état. On pourrait faire, par exemple, deux à trois centimètres cubes (soit 0 gr. 20 à 0 gr. 30 de produit actif) d'une préparation bismuthée à cinq ou six jours d'intervalle.

En cas de gingivite, il faut suspendre le traitement. On ne doit le reprendre que lorsque la gingivite aura disparu, et cela avec prudence. Il va de soi que le traitement doit être suspendu en cas d'apparition de la stomatite ulcéreuse,

Traitement curatif. — Supprimer le traitement bismuthique. Faire la désinfection énergique de la cavité buccale avec des lavages fréquents et abondants. Pour ces lavages, on peut employer les désinfectants habituels : chlorate de potasse, eau oxygénée, eau boricée, liqueur de Labar-

raque. Localement : toucher les ulcérations avec une solution de bleu de méthylène à 1%.

Il est intéressant de rappeler que la stomatite ulcéreuse bismuthique peut être traitée par des attouchements locaux de tartro-bismuthate de sodium et de potassium. En effet, on obtient une disparition rapide de l'infection fuso-spirillaire et une guérison de la stomatite en appliquant deux ou trois fois par jour, sur les plaques de la stomatite, une couche légère de poudre de tartro-bismuthate. Pour cela, on peut se servir d'un tampon de ouate monté sur un bâtonnet.

Dans la stomatite moyenne généralisée, Azoulay recommande la potion suivante :

Chlorate de potasse.....	6 gr.
Alcoolat de cochlearia.....	30 gr.
Sirop de quinquina.....	80 gr.
Décoction de quinquina.....	250 gr.

La stomatite bismuthique est surtout causée par une symbiose fuso-spirillaire : elle est donc curable par les arséno-benzols. En effet, on a signalé de bons résultats obtenus en faisant des attouchements avec un tampon imprégné de poudre d'arséno-benzol.

Nous pensons que, dans la stomatite bismuthique, on obtiendrait des résultats intéressants en faisant des injections d'arséno-benzol. Peut-être pourrait-on prévenir cette stomatite en faisant, au cours du traitement par le bismuth, quelques injections d'arséno-benzol. Cela aurait encore l'avantage de réaliser une synergie médicamenteuse puissante.

En ce qui concerne le régime alimentaire, il n'est pas

nécessaire de le modifier, sauf dans les formes graves de la stomatite bismuthique. Dans ce dernier cas, en plus du traitement habituel, Azoulay conseille de mettre le malade au régime lacté et au lit.

* *

En dehors des accidents que nous venons de signaler, il est rare d'en observer d'autres à la suite des injections des sels de bismuth. On a signalé quelques cas de diarrhée dysenthérisiforme, qui seraient dus à l'intoxication par le bismuth. Nous n'avons constaté aucun trouble de l'appareil digestif, au cours de traitement par le bismuth. On n'a pas signalé de cas d'ictère, qui seraient imputables au traitement par le bismuth.

Reins. — Après l'injection d'un sel de bismuth, on constate une augmentation de la quantité d'urine. Cette polyurie est d'intensité moyenne: deux à trois litres. Sa durée est courte. La quantité de l'urée dans l'urine reste normale.

En ce qui concerne l'albuminurie, nous l'avons observée une seule fois (Obs. VIII) chez un malade atteint de stomatite bismuthique légère. Cette albuminurie a été très faible et n'a duré que quelques jours après la suppression du traitement. Chez quelques malades rares, Demelin a pu noter, au cours du traitement bismuthique, l'apparition de traces légères d'albumine dans l'urine, traces n'ayant pas justifié l'interruption du traitement et qui ont disparu spontanément en quelques jours. Cependant, Hudelo et Cl. Simon ont signalé plusieurs cas d'albuminurie massive (10 grammes) chez les malades soumis au traitement par

les sels de bismuth. On peut se demander si, chez ces malades, le fonctionnement rénal antérieur était normal. Fournier et Guenot, qui ont fait plusieurs milliers d'injections des sels bismuthiques, n'ont observé qu'un seul cas d'albuminurie massive.

La teneur de sang en urée reste normale au cours du traitement par les sels de bismuth, et cela même dans le cas de stomatite et lorsque l'urine renferme des traces d'albumine (Demelin).

Balzer a observé une opacité cornéenne chez les animaux intoxiqués par le bismuth. A ce point de vue, Fournier et Guenot ont examiné un certain nombre de leurs malades soumis au traitement par les sels de bismuth. Dans aucun cas, la moindre altération de l'œil n'a été observée.

Chez les malades que nous avons traités, nous n'avons pas observé l'opacité cornéenne signalée par Balzer.

Troubles généraux pouvant survenir à la suite des injections de sels de bismuth.

En fait de réaction générale, nous avons constaté parfois un peu de courbature le soir ou le lendemain d'injection. Un seul de nos malades a fait une légère élévation thermique (38°) le soir de l'injection; mais, le lendemain, la température était normale. Nicolas signale un malaise général, survenant au bout d'un certain nombre d'injections et disparaissant après l'arrêt du traitement. Fournier et Guenot, Demelin, etc., ont signalé des faits analogues, mais dans des proportions minimales.

On a signalé aussi un léger amaigrissement au cours du traitement par les sels de bismuth. Nous ne l'avons observé

qu'une seule fois (Obs. VII), et il a été peu accentué. Cet amaigrissement semble être en rapport, d'une part, avec l'action défavorable que le bismuth exerce sur la nutrition des tissus et, d'autre part, avec la gêne fonctionnelle, puisque c'est surtout dans les cas de stomatite qu'on l'observe.

Les symptômes d'intoxication générale grave : diarrhée dysenthérimforme, ictère, albuminurie, sont très exceptionnels.

En résumé : Les injections des sels de bismuth sont, en général, bien supportées par les malades; mais, avec certaines préparations bismuthiques, les injections peuvent parfois être très douloureuses.

L'inconvénient réel du traitement par le bismuth, c'est la stomatite, qui est légère le plus souvent et grave quelques fois. En prenant les précautions que nous avons signalées plus haut, il nous semble que cette stomatite peut être évitée très souvent et réduite toujours à des proportions minimales.

CHAPITRE VI

Contre-indications à l'emploi des sels bismuthiques

On ne connaît pas de contre-indications absolues à l'emploi des sels de bismuth. Il n'y a que des contre-indications relatives.

Les altérations rénales et hépatiques peu profondes, les lésions cardiaques, etc., ne constituent pas une *contre-indication* à l'emploi des sels bismuthiques dans le traitement de la syphilis, comme le montrent les observations suivantes, publiées par Azoulay.

Un sujet présentant une forte albuminurie depuis la seconde enfance, albuminurie variant entre deux à six grammes par jour, venait de contracter un chancre syphilitique. Il fut traité à raison de 0 gr. 10 et de 0 gr. 15 de sel bismuthique (du produit actif) tous les deux jours, sans que le taux d'albuminurie fût modifié. La cicatrisation du chancre s'obtint normalement rapide, comme chez tous les malades traités par cette médication.

Un autre malade, un vieux scléreux rénal, a vu son albuminurie diminuer lentement, bien qu'on lui injectât tous les deux jours 0 gr. 10, puis 0. gr 20 de iodo-bismuthate de quinine.

Un syphilitique ancien, présentant en plus d'une aortite, un ictère infectieux bénin (de nature ni syphilitique, ni

arsenicale), fut traité par des sels bismuthiques. Il reçut plus de 2 gr. 20 de produit actif en un mois, sans que l'évolution normale de l'ictère vers la guérison en quinze jours soit enrayée.

Azoulay a aussi traité un malade de vingt-trois ans atteint, depuis deux ans, d'une lésion mitrale d'origine rhumatismale. Ce malade venait de contracter la syphilis et a été soumis au traitement par le bismuth (iodo-bismuthate de quinine). Ce malade a reçu 3 gr. 60 de produit actif sans aucune manifestation d'intolérance.

Il semble donc que les cas où le traitement par le bismuth est contre-indiqué sont très rares. Comme nous l'avons dit, on ne connaît pas de contre-indications absolues.

Un très mauvais état de la bouche et des dents est une contre-indication *relative*.

Comme pour les autres médicaments, un état cachectique, qui n'est pas dû à la syphilis, rend, en règle générale, l'abstention préférable. Toutefois, il est nécessaire d'examiner les urines avant de commencer le traitement par le bismuth. En cas d'albuminurie, diminuer les doses et surveiller le malade.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Syphilis primaire. — Traitement abortif

F....., Ch., 28 ans.

Le 27 mars 1922. — Chancre volumineux du sillon balano-préputial, survenu un mois environ après le rapport suspect. Ulcération annulaire à bords réguliers et presque de niveau avec le fond; elle est indolore. La base est indurée, et cette induration est non seulement perceptible au toucher, mais même visible, en quelque sorte, à l'œil. Adénopathie inguinale. Ganglions durs, mobiles, indolores. Absence des manifestations secondaires. Dans la sérosité prélevée sur le chancre, on trouve de nombreux tréponèmes (ultra-microscope). Le chancre date de huit jours. La réaction Bordet-Wassermann est négative.

Traitement:

Commencé le 28 mars. Le malade reçoit dix injections de tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble, à trois ou quatre jours d'intervalle. Dose totale: 2 grammes de produits actifs. Aucun incident au cours du traitement. Liséré gingival vers la septième injection.

Résultat:

Disparition des tréponèmes de la surface du chancre après la deuxième injection (soit 0 gr. 40 de produit actif). En même temps, grosse tuméfaction du chancre et para-phimosis Réaction de Herxheimer). Cicatrisation du chancre onze jours après le début du traitement, c'est-à-dire après l'injection de 5 cmc. de tartro-bismuthate soluble « Luatol ». Disparition de l'adénopathie inguinale en trois semaines.

La réaction de *Bordet-Wassermann* est demeurée négative.

En plus de trois mois d'observation, ce malade n'a présenté aucune manifestation de la syphilis secondaire.

OBSERVATION II

de M. le professeur Spillmann

Traitement abortif

P....., âgé de 19 ans, étudiant. Présente depuis sept jours, au niveau du méat urétral, à la face interne de l'urèthre, une lésion érosive légèrement indurée; l'examen de la sérosité à l'ultra-microscope permet de constater la présence de tréponèmes en quantité considérable. Une première injection intramusculaire de Luatol est faite le jour même de l'examen. Le chancre du méat est cicatrisé entre la troisième et la quatrième injection, soit aux environs du treizième jour après le début du traitement. Aucun accident secondaire ne s'est développé chez ce malade, qui est en observation depuis six mois. *Sa séro-réaction a toujours été négative.*

OBSERVATION III

Syphilis primo-secondaire

L....., R., 18 ans.

Le 2 mars 1922. — Chancre de la face interne du prépuce, près de la rainure, gros comme une pièce de 50 centimes. Début apparent douze jours. Incubation indéterminée. Chancre fortement induré. Adénopathie bi-inguinale, accentuée surtout à droite.

Roséole; alopecie classique « en clairière », céphalalgie et légère courbature. Pas d'albumine.

Traitement :

Dix injections intramusculaires de tartro-bismuthate de soude

et de potasse soluble. Les injections sont faites à trois jours d'intervalle et à 0 gr. 20 du produit actif par injection.

Apparition du liseré gingival après la septième injection. Après la dixième, on trouve quelques très petites taches pigmentaires, bleu grisâtres, sur la face interne de la joue gauche, en regard de dernières molaires.

Résultat :

Cicatrisation complète du chancre en treize jours (après trois injections à 0 gr. 20 du produit actif). Disparition de la céphalée après la deuxième injection. La roséole a disparu en huit jours.

Six semaines après le début du traitement, on ne trouve plus d'adénopathie biinguinale.

OBSERVATION IV

Syphilis secondaire. — Erythrodermie exfoliante généralisée d'origine mercurielle.

Ch..... — Accident primaire génital au début du mois de janvier 1922. Apparition de la roséole et des plaques muqueuses bucco-pharyngées vers la fin du même mois. Ayant mal à la gorge, la malade est allée dans une clinique, où le diagnostic de la syphilis fut fait. Le traitement, consistant en injections de biiodure de mercure, a été aussitôt institué. Ces dernières ont été faites à deux jours d'intervalle et à raison de 1 cmc. par injection. En même temps, la malade prenait deux injections par jour de sublimé à 0 gr. 50 p. 1.000, pour des « pertes blanches ».

Le début de l'intoxication par le mercure s'est manifesté par de la courbature, anorexie et fièvre. Ensuite, la malade a vu apparaître sur la peau une éruption ponctuelle, dont les éléments sont devenus rapidement confluent et ont constitué alors une éruption diffuse, laissant peu de peau saine.

A l'entrée, la malade présente un érythème généralisé, avec

tuméfaction considérable des téguments et surtout une bouffissure énorme de la face. Les conjonctives sont injectées. La gorge est très rouge et, sur les amygdales, on voit un enduit blanchâtre. Examen bactériologique : pas de bacilles de Loeffler. Température 38°,5. Albuminurie légère. Atténuation rapide de tous ces symptômes et leur disparition en cinq ou six jours. Desquamation de l'épiderme commence dix jours environ après l'apparition de l'érythème. Persistance de quelques plaques muqueuses bucco-pharyngées. La réaction Bordet-Wassermann est positive le 13 mars.

Traitement :

Etant donné cette intolérance au mercure, la malade est traitée par le bismuth. Elle reçoit dix injections intramusculaires de tartro-bismuthate de Na et de K soluble, à trois ou quatre jours d'intervalle, à raison de 0 gr. 20 de produit actif par injection.

Douleur locale (tenant à l'injection même) est accusée. Liséré gingival vers la neuvième injection. Comme chez les autres, on observa également, chez cette malade, une polyurie moyenne (n'ayant jamais dépassé 2.500 gr. par vingt-quatre heures).

Résultat :

Cicatrisation des plaques muqueuses en neuf jours. La réaction de Bordet-Wassermann, positive au début, est devenue négative après le traitement.

OBSERVATION V

Erythrodermie exfoliante généralisée d'origine arsenicale

T..., L., 22 ans. — Syphilis ignorée. En 1914, la malade a présenté une diminution de l'acuité visuelle. A cette époque, elle fut soignée par des injections d'huile grise et du cyanure de mercure. Ce traitement provoqua une stomatite intense, mais améliora ses troubles visuels.

Interruption complète du traitement pendant la durée de la guerre.

En novembre 1921, la malade entre au service pour psoriasis. La réaction de Bordet-Wassermann est positive à deux reprises. Traitement par le novarsenobenzol. Zona intercostal après la deuxième injection (0 gr. 30). Après la troisième (0 gr. 45) injection : état nauséux, céphalée, légère élévation thermique, subictère, puis érythème généralisé et accentué. Au début, l'éruption est constituée par de petites taches rouges, légèrement prurigineuses, occupant tout le corps. Au bout de quelques jours, ces taches s'élargissent et deviennent confluentes par endroit. Leur coloration disparaît presque complètement sous la pression de doigts.

La desquamation de l'épiderme a commencé à se produire six jours après la généralisation de l'éruption. L'épiderme a commencé à se fendre, puis à se soulever. Il y eut formation de lamelles d'une teinte blanc nacré, lamelles sèches se détachant en abondance. La desquamation a duré environ dix jours.

Traitement :

En raison de l'intolérance à l'arsenic, la malade est traitée par le bismuth. Elle reçoit une série de dix injections de tartrobismuthate soluble, à raison de 0 gr. 20 de produit actif par injection, qui sont faites à trois ou quatre jours d'intervalle. Pas d'accident au cours du traitement, sauf douleur locale assez vive. Liséré gingival vers la fin du traitement. Polyurie moyenne (2.300 gr.). Pas d'albumine.

Résultat :

La réaction Bordet-Wassermann, positive au début, est devenue négative après le traitement (le 10 avril 1922).

OBSERVATION VI

Syphilis secondaire

N....., L., 19 ans. — En 1918, chancre syphilitique au niveau

de la partie inférieure de la grande lèvre droite. Adénopathie inguinale. Céphalée, roséole, alopécie. La réaction Bordet-Wassermann est positive. A cette époque, la malade est mise au traitement par le biiodure de mercure, en raison des difficultés de faire des injections intra-veineuses (veines très peu apparentes). Ce traitement a été irrégulièrement suivi.

En septembre 1921, la malade présente de nouveau un chancre, qui siège au niveau de la commissure droite des lèvres. Présence des tréponèmes vérifiée à l'ultra-microscope. Adénopathie satellite. Le traitement arsenical est alors institué. De septembre 1921 à février 1922, la malade reçoit 6 grammes de novarsenobenzol. Ce traitement n'a pas donné de résultats satisfaisants, puisqu'en mars 1922, la malade présenta des plaques muqueuses buccales et des syphilides papuleuses au niveau de la région périnéale. La réaction Bordet-Wassermann est positive. La malade est alors traitée par le bismuth.

Traitement :

Début le 4 mars. Dix injections de tartro-bismuthate soluble, à raison de 0 gr. 20 de produit actif par injection, qui sont faites tous les trois ou quatre jours. Aucun accident au cours du traitement.

Résultat :

Disparition des plaques muqueuses neuf jours après le début du traitement (après deux injections). A la troisième piqûre, les syphilides sont en voie de cicatrisation. Elles sont complètement cicatrisées le dix-septième jour. La réaction Bordet-Wassermann, positive au début, est demeurée positive après le traitement.

Cette malade est encore en cours de traitement.

OBSERVATION VII

Tabes

G....., J., 43 ans.

Le 8 mars 1922. — Accident primaire, il y a vingt-trois ans

environ. Très irrégulièrement soigné. Premiers signes d'ataxie en 1909. Aucun traitement depuis 1910 jusqu'à présent.

A l'examen : Signe de Romberg positif. Réflexes rotatiens et achilléens sont abolis. La malade présente la démarche caractéristique du tabétique. Les pupilles réagissent avec lenteur à la lumière et à l'accommodation. Douleurs fulgurantes très vives. Diminution considérable de la force musculaire. La réaction Bordet-Wassermann est positive dans le sang négative dans le liquide céphalo-rachidien.

Traitement :

Dix injections de tartro-bismuthate de Na et de K soluble à trois jours d'intervalle (0 gr. 20 de produit actif par injection).

Incidents au cours du traitement : douleur locale vive, liséré gingival apparu vers la fin du traitement. Amaigrissement léger. Le liséré a disparu quelques jours après l'arrêt du traitement.

Résultat :

La disparition des douleurs fulgurantes à la huitième injection de tartro-bismuthate. La réaction Bordet-Wassermann, qui, dans le sang, était positive au début, est devenue négative après le traitement. La même réaction, ainsi que celle au benjoin colloïdal, est négative sur le liquide céphalo-rachidien. Ce dernier est très albumineux et montre une lymphocytose très marquée. L'incoordination motrice et les réflexes n'ont pas été améliorés par le traitement.

OBSERVATION VIII

Tabes

P....., 32 ans.

Le 13 décembre 1921. — Accident primaire remonte à quatorze à quinze ans. Non soigné. Premiers signes d'incoordination motrice apparaissent en 1919 et se traduisent par un

trouble de la marche. A cette époque, la réaction Bordet-Wassermann est positive dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. A reçu, en 1919, deux ou trois séries de novarsenobenzol et vingt injections de biiodure.

En 1920, continuation du traitement arsenical et mercuriel, mais d'une façon plus énergique. Le progrès de la maladie semble alors arrêté.

L'état stationnaire de la maladie s'est subitement aggravé vers la fin de 1921, bien que le traitement fût régulièrement suivi. Cliniquement, cette aggravation s'est traduite par une accentuation, de l'incoordination motrice. Les mouvements délicats sont exécutés avec imprécision, qui augmente avec l'occlusion des yeux. Le malade marche en talonnant. Signe de Romberg est positif. Réflexe rotulien est très diminué à gauche. Inégalité pupillaire (myosis à droite). Pupilles réagissent à la lumière, mais le réflexe de l'accommodation est presque aboli. Pas de troubles de la parole. Sensibilité profonde atténuée.

La réaction Bordet-Wassermann est positive. Dents en mauvais état. Pas d'albumine.

Traitement:

En raison des résultats médiocres obtenus avec la médication arsenicale et mercurielle, le malade est mis au traitement bismuthé.

Du 13 décembre 1921 au 25 janvier 1922, le malade reçoit une série de dix injections de tartro-bismuthate de Na et de K insoluble, à raison de 0 gr. 30 de produit actif par injection. Aucun accident au cours de ce traitement. Liséré gingival.

Une deuxième série de piqûres du même médicament fut commencée le 1^{er} mars 1922, à raison de 0 gr. 20 de produit actif par injection, qui sont faites à sept jours d'intervalle environ.

Arrêt du traitement à la sixième injection pour stomatite partielle et légère albuminurie. Cette stomatite, située en regard des dernières molaires inférieures droites, s'est présentée sous forme d'une ulcération à bords irréguliers, ayant les

dimensions d'une pièce de 50 centimes environ. Cette plaque donnait l'impression d'un sphacèle superficiel. Elle était entourée d'une bordure bleuâtre et recouverte d'un enduit gris sale. Pas de réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse qui entoure la plaque.

Salivation modérée. Féditité de l'haleine est peu marquée. Pas de gêne fonctionnelle. Guérison de la stomatite en sept ou huit jours, par suppression du traitement et soins locaux. Disparition rapide de l'albuminurie.

Le liséré gingival était encore visible un mois après la dernière injection.

Résultat :

La démarche est moins incoordonnée. Signe de Romberg est très atténué. Réflexe rotulien gauche, qui était très diminuée, est normal.

La réaction Bordet-Wassermann est devenue négative après le traitement.

OBSERVATION IX

de M. le professeur Spillmann

Syphilis tertiaire cutanée méconnue

M^{me} B....., 43 ans. — Présente depuis plusieurs années des lésions tuberculo-croûteuses du coude gauche et du nez. Au niveau du coude, les lésions sont cicatrisées, mais la peau de la cicatrice est fine et luisante, On constate sur l'aile du nez, à gauche, trois petits tubercules infiltrés. Ces lésions ont été traitées, à différentes reprises, par la radiothérapie et surtout par des scarifications répétées une et deux fois par semaine : les scarifications paraissaient empêcher l'extension des ulcérations; mais, dès qu'on les arrêtaient, les lésions cutanées recommençaient à évoluer. Aucun antécédent syphilitique; une seule grossesse terminée par un accouchement prématuré au septième mois. Réaction de Bordet-Wassermann faiblement

positive. Le traitement anti-syphilitique n'a jamais été essayé; les différents médecins qui ont soigné la malade ont toujours porté le diagnostic de lésions tuberculeuses. Traitement par le Luatol qui est mal supporté, puis par le Muthanol. Les injections de Luatol étaient très douloureuses et provoquaient de l'empâtement de la région fessière, à la place de la piqûre. Très rapidement les lésions se modifient, surtout au niveau du nez, où les petits tubercules disparaissent en quatorze jours après la troisième injection. La guérison se maintient après plusieurs semaines.

OBSERVATION X

Paralysie du moteur oculaire commun

M^{me} C....., 58 ans. — L'accident primaire remonte à trente ans. Trois fausses couches. Mari mort de paralysie générale.

La malade n'a commencé à se soigner qu'en 1914, à l'époque de l'apparition des douleurs fulgurantes; mais le traitement a été très irrégulièrement suivi.

En septembre 1922, paralysie de la troisième paire crânienne: ptosis de la paupière supérieure gauche. Inégalité pupillaire. Les pupilles (la gauche surtout) ne réagissent ni à la lumière, ni à l'accommodation. Vision confuse. Paralysie des droits supérieur, interne et inférieur. Réflexes rotuliens très diminués. Ebauche du signe de Romberg. Tremblement à peine perceptible des lèvres et de la langue. Pas de trouble de la parole. La réaction Bordet-Wassermann est positive.

Traitement:

Du 15 mai au 15 juin, la malade reçoit onze injections de tartro-bismuthate soluble (0 gr. 20 de produit actif par injection). Aucun incident attribuable au traitement.

Résultat:

Aucune amélioration ni clinique, ni sérologique

OBSERVATION XI

Névrite du trijumeau. — Leucoplasie

M....., 44 ans. — Entre au service pour une folliculite de la barbe et névralgie du trijumeau. Tic extrêmement douloureux de la face. Cette névralgie aurait débuté deux mois environ avant l'entrée au service. Inégalité pupillaire. Signe d'Argyll-Robertson négatif. Les réflexes tendineux sont normaux. Sur la face dorsale de la langue, on trouve un placard de leucoplasie d'un aspect blanc bleuâtre. Sur la face interne des joues grosses plaques présentant le même aspect.

La réaction Bordet-Wassermann est faiblement positive dans le sang; elle est négative dans le liquide céphalo-rachidien.

Traitement:

Du 1^{er} avril au 30 mai, le malade reçoit douze injections de tartro-bismuthate soluble. Dose totale: 2 gr. 40 de produit actif.

Résultat:

Disparition de la névralgie dès les premières injections du sel bismuthé. Seize jours après l'arrêt du traitement, la névralgie réapparaît avec une intensité moindre. Leucoplasie a été très peu améliorée par le traitement.

La malade est encore en cours de traitement.

OBSERVATION XII

Leucoplasie

Th....., 36 ans. — Accident primaire génital il y a quinze ans environ. Insuffisamment traité. Leucoplasie depuis huit ans. A commencé à se soigner assez régulièrement depuis 1920 (novarsenobenzol, trente injections environ).

Actuellement, la démarche est bonne. Les mouvements sont

assez maladroits, indécis, surtout ceux qui exigent une certaine précision. Incoordination est augmentée par l'occlusion des yeux. Reflexes rotuliens et achilléens sont diminués. Grosse leucoplasie linguale. Placard d'un blanc nacré, recouvrant presque toute la face dorsale des deux tiers antérieurs de la langue. Ce placard présente un certain nombre de sillons, qui semblent intéresser toute la couche cornée.

La réaction Bordet-Wassermann est positive.

Traitement:

Début le 28 mars 1922. Jusqu'au 20 juillet, le malade reçoit quinze injections de tartro-bismuthate soluble à 0 gr. 20. Dose totale: 3 grammes de produit actif (Luato). Liséré bismuthique le long du collet des dents apparu vers la dixième injection.

Résultat:

La leucoplasie a un peu diminué d'étendue. Réflexes rotuliens et achilléens paraissent normaux.

La réaction Bordet-Wassermann est demeurée positive après le traitement.

OBSERVATION XIII

Paralysie générale (au début)

P....., 46 ans. — Syphilis ignorée. N'aurait jamais été malade jusqu'au mois de mars 1922, époque à laquelle il fut soigné pour troubles gastro-intestinaux. C'est à cette occasion que le diagnostic de la paralysie générale a été posé chez ce malade, chez qui son entourage avait déjà remarqué une diminution de la mémoire, ainsi qu'une diminution d'aptitude au travail.

Le 8 avril 1922, à l'examen: bon état général. Démarche normale. L'exécution des mouvements délicats est un peu incertaine. Tremblement des doigts et surtout des lèvres. La langue, tirée au dehors, présente des alternatives de propulsion et de rétraction, ainsi qu'un tremblement fébrile assez accentué.

La parole est traînante. Très léger degré de dysarthrie. Signe de Ramberg est négatif. Inégalité pupillaire (myosis à gauche). Signe d'Argyll-Robertson est positif.

Troubles psychiques : amnésie, manque d'aptitude au travail et parfois manque de suite dans les idées. Euphorie.

Traitement :

Quinze injections de tartro-bismuthate soluble à 0 gr. 20 de produit actif par injection, faites tous les trois ou quatre jours.

Résultat :

Il semble que ce traitement ait produit une amélioration appréciable des troubles psychiques.

Le malade est encore en cours de traitement.

OBSERVATION XIV

Syphilis tertiaire. — Gomme du cubitus

C....., 28 ans. — Accident primaire en novembre 1921. En janvier 1922, roséole papuleuse, plaques muqueuses buccales et labiales. Alopécie.

Le 17 mai 1922, apparition des accidents tertiaires. Gommès sur la partie moyenne du cubitus. Testicule droit très augmenté de volume et présentant de petites bosselures.

La réaction de Wassermann est positive.

Traitement :

Iodo-bismuthate de quinine, 0 gr. 30 de produit actif par injection, qui est faite tous les quatre jours. Après la cinquième injection, le malade a été perdu de vue.

Résultat :

Amélioration très nette au niveau de la lésion gommeuse du cubitus, bien que le malade n'ait reçu que cinq injections de iodo-bismuthate de quinine.

OBSERVATION XV

Syphilis tertiaire

C....., 64 ans. — Accident primaire il y a vingt-cinq ans. Très irrégulièrement traité jusqu'à l'année 1914, époque à laquelle sont apparues les douleurs fulgurantes. A été amélioré par le novarsenobenzol. Perte accidentelle du bras droit.

Le 11 juin 1922. — Inégalité pupillaire. Réflexes photo-moteurs diminués. Douleurs fulgurantes. Réaction Bordet-Wassermann positive.

Traitement :

Iodo-bismuthate de quinine. Injections à trois jours d'intervalle, à raison de 0 gr. 30 de produit actif par injection.

Résultat :

Après sept injections, disparition des douleurs fulgurantes. Bordet-Wassermann négatif.

OBSERVATION XVI

Syphilis ignorée

C....., 38 ans.

Le 15 mars 1922. — Depuis un an environ, le malade présente des crises gastriques avec vomissements survenant tous les deux ou trois mois. Intolérance gastrique presque absolue pendant ces crises qui durent environ trois jours.

Aucun signe clinique de la syphilis, mais la réaction de Bordet-Wassermann est positive.

Traitement :

Du 15 mars au 17 juin, le malade reçoit vingt injections de tartro-bismuthate de Na et de K à 0 gr. 20 de produit actif (trois à quatre jours d'intervalle entre chaque injection.)

Résultat :

Le Bordet-Wassermann, qui était positif avant le traitement, est devenu négatif après celui-ci.

OBSERVATION XVII

Tabes

C....., — Accident primaire en 1908. Insuffisamment traité (pillules de protoiodure et quelques injections de benzonate de mercure).

En 1918, douleurs fulgurantes et crises gastriques. Depuis cette époque, les crises gastriques surviennent tous les trois ou quatre mois. Durée deux à trois jours.

Le 17 mai 1922. — Ebauche de signe de Romberg. Le malade talonne. Abolition des reflexes rotuliens. Inégalité pupillaire. Réflexe photo-moteur nul à droit, très diminué à gauche. Diplopie (parésie du grand oblique).

Traitement :

Dix injections de quinio-bismuth (iodo-bismuthate de quinine). Dose : 0 gr. 20 à 0 gr. 30 de produit actif par injection, à trois ou quatre jours d'intervalle.

A la cinquième injection, on constate une ulcération au niveau de la partie inférieure de la langue, qui a guéri, bien que le traitement fût continué. Elle n'était donc pas attribuable à l'intoxication par le bismuth. Une violente crise gastrique au cours de traitement.

Résultat :

L'état général s'est amélioré. La réaction Bordet-Wassermann est positive.

OBSERVATION XVIII

Syphilis tertiaire

M^{me} R....., 35 ans. — Syphilis ignorée. A l'âge de 17 ans,

lésion gommeuse au niveau du sternum, ayant mis huit mois environ pour se cicatriser. Cette cicatrice a la grosseur d'une paume de main, une forme aréolaire et les bords circinés. Elle est légèrement dépigmentée.

Le 10 juin 1922. — La malade est menacée d'une perforation du palais. On constate la présence d'une ulcération superficielle, située au niveau de la paroi postérieure du palais. Cette ulcération est arrondie et son diamètre est de un demi centimètre environ.

Traitement :

Tartro-bismuthate de Na et de K soluble, à raison de 0 gr.20 par injection, de trois à quatre jours d'intervalle. La malade n'a pas encore terminé la série de dix injections.

Résultat :

Lésion du palais en voie de guérison.

OBSERVATION XIX

Paralysie générale (au début)

M^{me} G....., 35 ans.

Le 20 avril 1922. — Bonne santé apparente. Démarche normale. Signe de Romberg est négatif. Les mouvements délicats sont indécis et défectueux. Léger tremblement des lèvres et de la langue. Pupilles inégales. Réflexes photo-moteurs très diminués. Exagération des réflexes rotuliens.

Troubles psychiques : Affaiblissement intellectuel global. Le caractère est devenu irritable. Troubles de la fixation et de l'évocation (amnésie). Pas d'idées délirantes.

La réaction Bordet-Wassermann est positive dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Traitement :

Huit injections de tartro-bismuthate, à raison de 0 gr. 20 de produit actif, à trois ou quatre jours d'intervalle.

La malade est encore en cours de traitement. Pas d'amélioration jusqu'à présent.

OBSERVATION XX

Paralysie générale

Ba....., 60 ans. — Accident primaire remonte à huit ans. Très irrégulièrement soigné (pilules de protoiodure). Hémiplegie droite en 1917. Ethylisme.

Le 2 mai 1922. — Hémiparésie droite. Tremblement des lèvres et de la langue. Dysarthrie accusée. Parole très lente. Signe d'Argyll-Robertson positif. Réflexes rotuliens normaux. Amnésie très prononcée.

La réaction Bordet-Wassermann négative (sang).

Traitement :

Dix injections de tartro-bismuthate de Na et de K à trois ou quatre jours d'intervalle, à raison de 0 gr. 20 de produit actif par injection.

Résultats :

L'état général s'est un peu amélioré. Le malade est encore en traitement.

CONCLUSIONS

I. — Les sels de bismuth constituent une arme nouvelle et puissante pour la thérapeutique de la syphilis.

II. — Les sels de bismuth provoquent, dans les tissus, une destruction rapide des tréponèmes.

III. — Les mêmes sels ont une action thérapeutique énergique sur les lésions primaires et secondaires de la syphilis, d'où leur importance considérable au point de vue de la prophylaxie sociale.

La syphilis tertiaire est très favorablement influencée par les sels de bismuth. Dans les affections para-syphilitiques, ces sels semblent donner des résultats remarquables. Ils paraissent influencer rapidement les localisations du tréponème sur le système nerveux.

VI. — L'action énergique et rapidement cicatrisante que ce nouveau médicament exerce sur les lésions ouvertes de la syphilis, est accompagnée de modifications sérologiques profondes. Sous l'influence du traitement par les sels de bismuth, la réaction de Bordet-Wassermann devient souvent négative; ce même traitement détermine presque toujours une atténuation plus ou moins marquée de la séro-réaction.

V. — L'emploi des sels de bismuth est indiqué dans toutes les phases de la syphilis. A l'heure actuelle, ce sont les cas d'intolérance ou de résistance à l'arsenic ou au mercure qui constituent l'indication primordiale de ces sels. Cela ne veut pas dire que, dans la thérapeutique de la syphilis, les sels de bismuth ne peuvent être utilisés que comme un médicament de substitution.

VI. — Les sels de bismuth semblent inférieurs aux arseno-benzols, en ce qui concerne la rapidité d'action sur les lésions primaires et secondaires de la syphilis; ils leur paraissent donc inférieurs au point de vue prophylactique.

Les sels de bismuth semblent agir plus rapidement, sur les accidents contagieux de la syphilis, que les sels mercùriels.

VII. — Les inconvénients pouvant être observés au cours du traitement par les sels bismuthiques, sont la douleur locale, qui est parfois assez vive avec certaines préparations, et la stomatite, qui reste le plus souvent sans grande importance, si on prend les précautions nécessaires.

VIII. — Le traitement de la syphilis par les sels de bismuth nécessite encore de nombreuses recherches. Les principales indications de cette méthode se préciseront au cours des études ultérieures. L'épreuve du temps n'est pas suffisante pour juger l'action du bismuth comme médicament de fond. Il est difficile de dire, à l'heure actuelle, si la voie intra-musculaire doit être préférée à la voie intra-veineuse. Les préparations bismuthées actuelles

sont supérieures aux premières et sont mieux tolérées; les progrès incessants qui sont réalisés, en pareille matière, au jour le jour, permettent de penser que le médecin aura bientôt à sa disposition un médicament anti-syphilitique puissant, qui lui donnera de sérieuses garanties.

Vu

Nancy, le 4 juillet 1922.

Le Président de la Thèse :

L. SPILLMANN.

Vu :

Nancy, le 5 juillet 1922.

Le Doyen :

E. MEYER.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 6 juillet 1922.

Le Recteur de l'Académie :

CH. ADAM.

MEMBRE DE L'INSTITUT.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Les applications locales d'arséno-benzol dans le traitement des spirochétoses. — *Monde médical*, janvier 1914.
- AUBRY. — Recherches du bismuth dans l'urine. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, n° 1, 1^{er} janvier 1922.
- AZOULAY. — Stomatite bismuthique. — *Presse médicale*, n° 13, du 15 février 1922.
- BAYET. — Tartro-bismuthate de potassium et de sodium dans le traitement de la syphilis. — *Bruxelles médical*, n° 9, du 15 juillet 1921.
- BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth. — *Société de Biologie* (Comptes rendus). Séance du 27 juillet 1889.
- BRUN. — *Accidents imputables à l'emploi chirurgical des antiseptiques*. — Paris, 1886.
- BERGERET et MAYENÇON. — Recherches du bismuth dans les tissus et les humeurs. — *Journal d'Anatomie et Physiologie*, 1873, t. IX, p. 243 à 249.
- BENECH, J. — Elimination du bismuth par les urines. — Société de Médecine de Nancy. Séance du 10 mai 1922 (pour paraître dans la *Revue médicale de l'Est*.)
- CARLE. — A propos des traitements par les sels de bismuth. — *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 3, 1922 (Séance du 9 mars 1922.)
- CHASSEVANT. — a) Recherches expérimentales sur le bismuth. — *Bulletin médical*, 13 juillet 1910.
- b) *Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine de Paris*. Séance du 22 octobre 1921.
- COWLEY. — *The Chemist and Druggist*, LXXXII, p. 212, 1913.

- DALCHÉ. — Accident d'intoxication consécutif à un pansement avec sous-nitrate de bismuth. — *Société de Médecine légale de France*, juillet 1886.
- DALCHÉ et VILLEJEAN. — a) Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. — *Archives générales de Médecine*, août 1887.
- b) Nouvelles recherches sur la toxicité du bismuth. — *Bulletin général de Thérapeutique*, t. 115, p. 404-448.
- DEMELIN. — Traitement de la syphilis par le bismuth. — Thèse, Paris, 1921-22.
- FOURNIER. — « La stomatite mercurielle ». — *Union médicale*, janvier 1891, n° 7; février 1891, n° 15; novembre-décembre 1890.
- FOURNIER L. et GUENOT. — Action des sels de bismuth sur la syphilis. — *C. R. de l'Académie des Sciences*, t. 173, 17 octobre 1921.
- Traitement de la syphilis par le bismuth. — *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVI, janvier 1922.
- GALIPPE. — « Gingivo-stomatites ». — *Journal des Connaissances médicales*, 1890.
- GAUCHER et BAILLI. — Sur l'intoxication par le sous-nitrate de bismuth dans le pansement des plaies. — *Journal de Pharmacie de Paris*, 1896, t. III, p. 200-220; *Province médicale*, 21 septembre 1895.
- GÉRARD et DAUMIC. — Sur la possibilité d'une intoxication lente après l'ingestion de sous-nitrate de bismuth dans certains états pathologiques. — *C. R. Société de Biologie*, 8 mai 1897.
- GIACOMINI. — Diurèse par le nitrate de bismuth à petites doses, 0.10 à 0.40. — Thér. et Mat. médicale in *Encyclopédie des sciences médicales*, Paris, 1839.
- GUIBERT. — Sur un cas d'arséno et d'hydrargyro-résistance cédant au traitement par le bismuth. — *Annales de Dermat. et Syphiligr.*, mars 1922.
- HUDELO, BORDET et BOULANGER-PETIT. — Stomatite bismuthique. — *Bulletin de la Société française de Dermat. et de Syphiligraphie*, n° 1, janvier 1922.

JEANSELME, P. CHEVALIER, M. POMARET, P. BLAMOUTIER et P. JOANNON. — Sur l'emploi du tartro-bismuthate soluble dans le traitement de la syphilis. — *Bulletin de la Soc. française de Dermat. et de Syphiligraphie*, n° 1, janvier 1922.

R. KOBERT. — *Lehrbuch der Intoxicationen*, t. II, p. 382.

KOCHER. — Pansement au bismuth. — *Sam. Klinische Vortraege*, 1882, n° 224.

LACAPÈRE et GAILLOT. — Présentation d'un composé bismuthique injectable dans les veines. — *Bulletin de la Société française de Dermat. et de Syphiligraphie*, n° 5, mai 1922.

LAFAY. — *Bulletin de la Soc. de Dermatalogie et de Syphiligraphie*, n° 5, mai 1922.

LEGER. — Sur une réaction caractéristique du bismuth. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1888, II^e partie, p. 259.

A. LERI, TRANCK et WEISSMANN-NETTER. — Syphilis maligne précoce atypique. Guérison par le bismuth. — *Soc. de Dermat. et de Syphiligraphie*, n° 2, 1922 (9 février).

LUSINGER, MARTY et MORY. — Effets physiologiques de quelques poisons métalliques. — *Correspond. Blatt für Schw. Aerzte*, n° 17, p. 22, septembre 1883.

LUSANA. — Phénomènes scorbutiques à la suite d'absorption de bismuth avec gonflement des gencives, amaigrissement, cachexie. — *Encyclopédie des Sciences médicales*, Paris, 1840.

MANQUAT. — *Traité élémentaire de Thérapeutique*, 7^e éd., t. II, p. 172.

MARIE et FOURCADE. — Note concernant le traitement des syphilis nerveuses par le tartro-bismuthate de Na et de K. — *Annales de l'Institut Pasteur*, de Paris, n° 1, janvier 1922.

MILIAN. — Les injections sous-cutanées d'arsenobenzol exposent aux mêmes accidents que les injections intra-veineuses. — *Soc. médicale des Hôp.*, n° 4, du 9 février 1922.

MILIAN et PERRIN. — « La stomatite bismuthique ». — *Bulletins et Mémoires de la Soc. médicale des Hôp. de Paris*, n° 3, du 2 février 1922.

MAUREL. — « La stomatite mercurielle ». — *Gazette des Hôpitaux*, 1920, n^{os} 80 et 82.

MINET. — Sur la thérapeutique de la syphilis. — *La Vie médicale*, octobre 1921.

NICOLAS. — Note préliminaire sur l'emploi de l'émétique de bismuth dans le traitement de la syphilis, à la Clinique dermatologique de l'Antiquaille. — *Soc. française de Dermat. et de Syphiligraphie*, n^o 4, du 6 avril 1922.

ORFILA. — *Traité de Toxicologie*, 4^e éd., 1843, t. II.

— Nouvelles recherches sur plusieurs poisons tirés du règne minéral. Recherche du bismuth dans les organes après intoxication. — *Annales d'hygiène*, 1842, t. XXVIII.

PETERSEN. — Un cas d'intoxication par le bismuth. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1883, n^o 25.

PISENTI. — Sulle alterazioni di alcuni organi prodotte dal bismute. — *Giornale internazionale dei Scienze medic.*, Napoli, 1883, t. X, p. 750.

E. ROBERT et B. SAUTON. — Action du bismuth sur la spirillose des poules. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1916, t. XXX, p. 261.

B. SAUTON. — Action comparée du bismuth et de quelques antiseptiques sur le bacille tuberculeux. — *C. R. Société de Biologie*, 17 janvier 1914.

SPILLMANN. — Présentation de malade traité par les sels de bismuth. — Société de Médecine de Nancy, 25 janvier 1922. — *Revue médicale de l'Est*, t. L, n^o 6, 1922.

SPILLMANN et WATRIN. — Technique des injections intramusculaires de sels mercuriels. — *La Médecine*, n^o 2, novembre 1921.

SPILLMANN, DROUET et SMILYANITCH. — Le traitement de la syphilis par les sels de bismuth. — Société de Médecine de Nancy, 10 mai 1922. (pour paraître dans la *Revue médicale de l'Est*.)

SAZERAC et LEVADITI. — a) Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase de Nagana. — *Comptes rendu*

hebdomadaires de l'Académie des Sciences, n° 22, du 30 mai 1921.

— *b)* Traitement de la syphilis par le bismuth. — *Comptes rendus hebdomadaires de l'Académie des Sciences*, n° 5, 1^{er} août 1921.

— *c)* Etude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. — *Annales de l'Institut Pasteur*, de Paris, n° 1, du 1^{er} janvier 1922.

STEINFELD — Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuths — *Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1885, t. XX, p. 40-84.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	7
PREMIÈRE PARTIE	
CHAPITRE I ^{er} . — <i>Action du bismuth sur certains éléments microbiens</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Action du bismuth dans la syphilis expérimentale</i>	15
CHAPITRE III. — <i>Action prophylactique expérimentale du bismuth</i>	21
CHAPITRE IV. — <i>Localisation du bismuth dans l'organisme</i>	26
CHAPITRE V. — <i>Voies d'élimination du bismuth</i>	27
CHAPITRE VI. — <i>Recherche du bismuth dans l'urine</i>	31
DEUXIÈME PARTIE	
CHAPITRE I ^{er} . — <i>Différentes préparations bismuthiques utilisées</i>	35
CHAPITRE II. — <i>Posologie des sels de bismuth en général</i>	43
CHAPITRE III. — <i>Voie d'introduction des sels de bismuth et la technique des injections</i>	45
TROISIÈME PARTIE	
CHAPITRE I ^{er} . — <i>Action des sels de bismuth dans la syphilis humaine</i>	49
CHAPITRE II. — <i>Action du traitement par les sels de bismuth sur la sérologie</i>	65

	Pages
CHAPITRE III. — <i>Importance des sels de bismuth dans la prophylaxie sociale</i>	73
CHAPITRE IV. — <i>Les avantages de l'emploi des sels de bismuth dans le traitement de la syphilis</i>	75
CHAPITRE V. — <i>Inconvénients du traitement bismuthé</i> ...	82
CHAPITRE VI. — <i>Contre-indications à l'emploi des sels bismuthés</i>	108
OBSERVATIONS (résumées)	111
CONCLUSIONS.....	129
BIBLIOGRAPHIE.....	133



